

TESIS DOCTORAL

EVALUACIÓN DE COMORBILIDADES EN LAS ESPONDILOARTRITIS

EVALUATION OF COMORBIDITIES IN SPONDYLOARTRITIS

Tesis doctoral presentada por Eloísa Clementina López Medina,
Licenciada en Medicina, por la que opta al grado de Doctor en
Medicina.



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

Directores:

- Prof. Dr. Eduardo Collantes Estévez
- Dra. Pilar Font Ugalde

Octubre 2017

TITULO: *EVALUACIÓN DE COMORBILIDADES EN LAS ESPONDILOARTRITIS*

AUTOR: *Eloísa Clementina López Medina*

© Edita: UCOPress. 2017
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

www.uco.es/publicaciones
publicaciones@uco.es



**TÍTULO DE LA TESIS: EVALUACION DE COMORBILIDADES EN
ESPONDILOARTRITIS. EVALUATION OF COMORBIDITIES IN
SPONDYLOARTHRITIS**

DOCTORANDO/A: E. CLEMENTINA LÓPEZ MEDINA

INFORME RAZONADO DEL/DE LOS DIRECTOR/ES DE LA TESIS

(se hará mención a la evolución y desarrollo de la tesis, así como a trabajos y publicaciones derivados de la misma).
Dña. Eloisa Clementina López Medina presenta un trabajo original en el que se ha analizado y evaluado la presencia y las frecuencias de diferentes comorbilidades sobretodo Fatiga y Riesgo Cardiovascular, en pacientes con Espondiloartritis incluidos en 2 grandes registros REGISPONER (Registro Español de espondiloartritis) y ASAS/COMOSPA (Assesment of Spondyloarthritis/Comorbidities in Spondyloarthritis). Además, en este estudio se ha determinado la relación entre dichas comorbilidades y diferentes factores asociados a las Espondiloartritis, como son el fenotipo, la influencia dietético/geográfica y la presencia de manifestaciones extraarticulares, entre otras.
Los resultados obtenidos de este trabajo han sido publicados en las revistas científicas *Journal of Rheumatology* y *Joint Bone Spine*, ambas de reconocido prestigio internacional en el campo de la Reumatología.
Finalmente, cabe destacar la formación técnica y científica alcanzada por la doctoranda. El desarrollo de la tesis le ha permitido adquirir conocimientos teóricos y metodológicos que la habilitan para desarrollar nuevas hipótesis y participar activamente en la redacción y coordinación de nuevos artículos científicos y proyectos de investigación.

Por todo ello, se autoriza a la doctoranda a la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, 30 de Octubre de 2017

Firma del/de los director/es

Eduardo Collantes Estévez

Pilar Font Ugalde

Fdo.: Eduardo Collantes EStevez

Fdo.: Pilar Font Ugalde

AGRADECIMIENTOS

En estas páginas preliminares quiero expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que me han apoyado y que han permitido la consecución de esta tesis doctoral.

Al Dr. Collantes, mi mentor y mi ejemplo a seguir. Por su apoyo incondicional, por su confianza, por contar siempre conmigo y por ayudarme en los buenos y malos momentos. Por su capacidad de sacar lo mejor de mí y hacer que crea en lo que hago. Por su empatía y su afectividad. Por contagiarme la pasión, dedicación y sacrificio que este largo camino conlleva. Por alegrarse más de los éxitos de su equipo que de los suyos propios. Porque sin él no hubiese sido posible la realización de este trabajo.

A la Dra. Font, por su ánimo y apoyo. Por su capacidad docente, porque siempre está dispuesta a enseñarme, a que siga sus pasos, y a ayudarme para conseguirlo. Trabajadora nata, perfeccionista y rigurosa en el trabajo. Porque me escucha y aconseja cuando a veces no todo es ciencia.

A mis compañeros del servicio de Reumatología, por su dedicación y amor por la profesión. Por sacarme una sonrisa todos los días y sentir que con ellos todo es más fácil. A Alejandro, por apoyarme y ayudarme siempre.

Al equipo de la unidad GC-05 del IMIBIC, porque con ellos empecé mi andadura en el mundo de la investigación cuando solamente era una estudiante sin muchos conocimientos, pero con mucha ilusión.

A los componentes del equipo del Departamento B de Reumatología del Hospital Cochin de París, que me acogieron con los brazos abiertos y me dieron la oportunidad de crecer tanto personal como profesionalmente.

A mis padres, que me enseñaron que los éxitos se consiguen con constancia, esfuerzo y voluntad. Me educaron para ser paciente, perseverante y no rendirme nunca. Que lo importante no es el resultado, sino el camino que hay que recorrer para conseguirlo. Porque me han enseñado a ser buena persona, a aprender de los errores,

a luchar por lo que quiero y a trabajar duro para conseguirlo. A mi hermana que, aunque esté lejos, siento su apoyo incondicional y celebra mis éxitos como si fueran suyos. Han sido mi pilar fundamental y mi equipo más íntimo.

ABSTRACT

a) Background:

Spondyloarthritis (SpA) is a chronic inflammatory disease occurring under different phenotypes depending on the presence of axial involvement (axial SpA), peripheral arthritis (peripheral SpA) or both (mixed SpA). In addition to articular symptoms, many SpA patients exhibit an array of extra-articular manifestations, which generate the division into several subtypes, such as Ankylosing Spondylitis (AS), Psoriatic Arthritis (PsA), associated to Inflammatory Bowel Disease (IBD-associated SpA), Reactive Arthritis (ReA) and undifferentiated SpA.

Frequently, these patients present comorbidities, that is to say, clinical manifestations that appear as a consequence of a persistent inflammatory activity or due to the treatment. Two important comorbidities observed in these patients are Cardiovascular disease and fatigue, which are of particular interest due to their role and their possible involvement in the treatment and prognosis of SpA.

In this study, we aimed to evaluate fatigue and Cardiovascular disease in SpA patients undertaking two studies and using two different registries: REGISPONSER and ASAS-COMOSPA, respectively.

Regarding fatigue, the objectives of this study were: 1) to evaluate this symptom among different subtypes of SpA, and 2) to define its association with disease-related factors and patient's features.

Regarding Cardiovascular comorbidities, we aimed: 3) to compare the prevalence of Cardiovascular disease and Cardiovascular Risk Factors among different phenotypes of SpA; 4) to assess the differences in SpA characteristics and Cardiovascular disease between two geographical areas, i.e. Northern Europe vs. Mediterranean region; and finally, 5) to identify potential predictive

factors for high Framingham Risk Score (FRS) regarding disease features in SpA and geographical area.

b) Patients and Methods:

For the evaluation of fatigue, we performed a cross-sectional multicentre study which included 2251 patients with SpA selected from the national Spondyloarthropathies Registry (REGISPONSER) Spanish cohort. The primary outcome was the assessment of fatigue performed with the first item of the Bath Ankylosing Spondyloarthritis Disease Activity Index (BASDAI), followed by the study of its relation with different factors organized into four groups: sociodemographics, emotional, disease-related, and disease activity. Univariate logistic regressions, multivariate logistic regression, and multiple linear regressions were calculated to relate fatigue with the studied covariates.

For the evaluation of Cardiovascular Risk Factors and Cardiovascular Disease in SpA patients, we performed an ancillary analysis of the international, multicentric, observational and cross-sectional ASAS-COMOSPA study. We selected patients from 10 participating countries from two European regions: Northern Europe (1353 patients) and Mediterranean Region (648 patients). The chi-square test (categorical variables) and independent-samples *t* test (continuous variables) were used to evaluate the association between CV risk factors and SpA phenotype and to compare the prevalence of SpA clinical characteristics and CV risk in Northern European vs. Mediterranean Region. A multiple logistic regression was performed to assess the variables potentially associated with high FRS ($FRS \geq 15$) by including in the model the most important phenotypes and disease activity covariates.

c) Results:

In the REGISPONSER register, mean fatigue score in all patients with SpA was 4.3 ± 2.9 , with statistically significant differences between different SpA types. The results obtained in univariate logistic regressions showed significant

differences between many variables included in the 4 groups. Multivariate logistic regression showed that high fatigue score was related with sex (female), emotional component, the Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL) score, stiffness, and high levels of two visual analogue scale items (vertebral pain in the last week and patient's global assessment of disease activity). The multivariate linear regression showed that fatigue was mainly explained by disease-related factors and disease activity (54.1%), but sex and emotional status may also be involved in 13.5% of the variance.

In the ASAS-COMOSPA ancillary study, the most frequent cardiovascular risk factor and cardiovascular disease were smoking (31.2%) and ischemic heart disease (3.2%), respectively. Regarding SpA phenotype, axial SpA patients showed significantly lower prevalence ($p < 0.05$) of hypertension (19.2% vs. 33.8% vs. 26.6% for axial, peripheral and mixed phenotypes, respectively), type 2 diabetes mellitus (4.3% vs. 8.5% vs. 7.4%), dyslipidemia (13.9% vs. 28.4% vs. 15.2%) and ischemic heart disease (2.4% vs. 7.0% vs. 3.2%). Regarding geographical area, a higher frequency of hypertension (34.7% vs. 19.4%), dyslipidemia (19.3% vs. 14.4%), obesity (29.3% vs. 20.7%) and ischemic heart disease (6.2% vs. 1.8%) was observed for Northern Europe vs. Mediterranean Region, respectively.

d) Conclusions:

Regarding fatigue, our study suggested that this symptom is associated to disease-related factors and, mostly, to SpA activity. However, our results made us consider that emotional component and gender may participate as contributory causes in the onset of fatigue.

Regarding Cardiovascular Disease, our results suggested that SpA phenotype and geographical area are associated with the prevalence of cardiovascular risk factors and the cardiovascular risk itself, observed in patients in the ASAS-COMOSPA cohort. A better knowledge of the association between SpA and CV comorbidities is useful for the development of a comprehensive and

integrated intervention in the prevention of CVD, for minimizing the impact of the CV risk, and for improving patients' long-term outcome.

RESUMEN

a) Introducción:

Las Espondiloartritis (EspA) son un grupo de enfermedades inflamatorias crónicas que pueden expresarse en forma de diferentes fenotipos dependiendo de la presencia de afectación axial (EspA axial), artritis periférica (EspA periférica) o ambas (EspA mixta). Además de los síntomas articulares, muchos pacientes pueden mostrar una serie de manifestaciones extra-articulares que dan lugar a la división de varios subtipos, como la Espondilitis Anquilosante (EA), Artritis Psoriásica (APso), asociada a Enfermedad inflamatoria Intestinal, Artritis Reactiva (ARe) y EspA indiferenciada.

Estos pacientes presentan, de forma más frecuente que la población general, determinadas comorbilidades, es decir, manifestaciones clínicas que aparecen como consecuencia de una actividad inflamatoria persistente o debido al tratamiento. Dos importantes comorbilidades observadas en estos enfermos son la Enfermedad Cardiovascular y la fatiga, ambas de gran interés debido a su posible implicación en el tratamiento y pronóstico de las EspA.

En este trabajo hemos pretendido evaluar la fatiga y la Enfermedad Cardiovascular en pacientes con EspA mediante la realización de dos estudios utilizando dos registros diferentes: REGISPONSER y ASAS-COMOSPA, respectivamente.

En relación a la fatiga, los objetivos de este estudio fueron: 1) evaluar este síntoma en los diferentes subtipos de EspA, y 2) definir su asociación con factores relacionados con la enfermedad y el paciente.

En relación a las comorbilidades Cardiovasculares, nuestros objetivos fueron: 3) comparar la prevalencia de Enfermedad Cardiovascular y Factores de Riesgo Cardiovascular entre los diferentes fenotipos de EspA; 4) evaluar las diferencias en las características de las EspA y Enfermedad Cardiovascular entre dos áreas geográficas (Norte de Europa vs. Región Mediterránea); y, finalmente,

5) identificar potenciales factores predictivos para la presencia de un alto Índice de Framingham según las características de las EspA y el área geográfica.

b) Pacientes y métodos:

Para evaluar la fatiga, realizamos un estudio transversal y multicéntrico en el que incluimos 2251 pacientes con EspA seleccionados del Registro Español de Espondiloartropatías (REGISPONSER). La variable objetivo de este estudio fue la evaluación de la fatiga mediante el primer ítem del “Bath Ankylosing Spondyloarthritis Disease Activity Index” (BASDAI), así como su relación con diferentes factores estratificados en cuatro grupos: sociodemográficos, emocionales, vinculados con la enfermedad y con su actividad. Se llevaron a cabo regresiones logísticas univariantes, regresiones logísticas multivariantes y regresiones lineales múltiples para determinar la relación de la fatiga con las diferentes covariables estudiadas.

Para la evaluación de los Factores de Riesgo Cardiovascular en pacientes con EspA, realizamos un estudio complementario a partir del estudio internacional, multicéntrico, observacional y transversal ASAS-COMOSPA. Seleccionamos pacientes de 10 países participantes de dos regiones Europeas: Norte de Europa (1353 pacientes) y Área Mediterránea (648 pacientes). Se utilizaron las pruebas Ji-cuadrado (variables categóricas) y t-student (variables continuas) para determinar la asociación entre los Factores de Riesgo Cardiovascular y el fenotipo de las EspA, así como para comparar la prevalencia de las características clínicas de las EspA y del Riesgo Cardiovascular en el Norte de Europa vs. Región Mediterránea. Por último, se llevó a cabo una regresión logística multivariante con la finalidad de evaluar las variables potencialmente asociadas a un alto Índice de Framingham ($FRS \geq 15$), incluyendo en el modelo las covariables más importantes en relación al fenotipo y actividad de la enfermedad.

c) Resultados:

En el registro REGISPONSER, la media de fatiga en el total de pacientes con EspA fue de 4.3 ± 2.9 , con diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes tipos de EspA. Los resultados obtenidos en las regresiones logísticas univariantes, mostraron diferencias estadísticamente significativas para muchas de las variables analizadas en los cuatro grupos. La regresión logística multivariante mostró que la fatiga estaba relacionada con ser mujer, el componente emocional, la puntuación en el Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL), la rigidez y con altas puntuaciones en dos escalas visuales análogas (dolor vertebral en la última semana y evaluación de la actividad de la enfermedad por parte del paciente). La regresión lineal multivariante mostró que la fatiga podría ser explicada en un 54.1% por los factores relacionados con la enfermedad y la actividad de la enfermedad, aunque el sexo y el estado emocional también podrían explicar el 13.5% de su variabilidad.

En el estudio complementario ASAS-COMOSPA, el Factor de Riesgo Cardiovascular y el Evento Cardiovascular más frecuente fue el tabaquismo (31.2%) y la Cardiopatía Isquémica (3.2%), respectivamente. En relación al fenotipo de EspA, los pacientes con formas axiales mostraron de forma significativa menor prevalencia ($p < 0.05$) de hipertensión (19.2% vs. 33.8% vs. 26.6% para formas axiales, periféricas y mixtas, respectivamente), diabetes mellitus tipo II (4.3% vs. 8.5% vs. 7.4%), dislipemia (13.9% vs. 28.4% vs. 15.2%) y Cardiopatía Isquémica (2.4% vs. 7.0% vs. 3.2%). De acuerdo al área geográfica, se observó una mayor frecuencia de hipertensión (34.7% vs. 19.4%), dislipemia (19.3% vs. 14.4%), obesidad (29.3% vs. 20.7%) y Cardiopatía Isquémica (6.2% vs. 1.8%) en el Norte de Europa frente a la Región Mediterránea, respectivamente.

d) Conclusiones:

En relación a la fatiga, nuestro estudio sugiere que este síntoma está asociado a factores relacionados con la enfermedad y, en mayor medida, a la actividad de la EspA. Además, nuestros resultados nos hacen considerar el componente emocional y el género como causas contribuidoras en el desarrollo de la fatiga.

En relación a la Enfermedad Cardiovascular, nuestros resultados muestran que el fenotipo de la EspA y el área geográfica están asociados a la prevalencia de Factores de Riesgo Cardiovascular y al Riesgo Cardiovascular en sí mismo, observado en la cohorte ASAS-COMOSPA. Un mejor conocimiento de la relación entre EspA y comorbilidades Cardiovasculares sería de utilidad para el desarrollo de una intervención completa e integrada en la prevención de la Enfermedad Cardiovascular, además de minimizar el impacto del Riesgo Cardiovascular y mejorar los resultados en los pacientes a largo plazo.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	19
A. ESPONDILOARTRITIS.....	21
A.1. Concepto y epidemiología.....	21
A.2. Etiopatogenia.....	22
A.2.1. Genética.....	22
<i>HLA B27</i>	
<i>ERAP 1 y ERAP 2</i>	
<i>IL-23R</i>	
A.2.2. Agentes infecciosos y papel de la microbiota intestinal.....	27
A.2.3. Vías inflamatorias.....	29
<i>IL-23, IL-17 e IL-22</i>	
<i>Factor de necrosis tumoral (TNF)</i>	
A.2.4. Daño estructural.....	31
A.3. Factores ambientales y geográficos.....	32
A.4. Manifestaciones reumáticas.....	33
A.4.1. Síndrome axial: Dolor lumbar inflamatorio.....	33
A.4.2. Síndrome axial: Anquilosis.....	34
A.4.3. Síndrome periférico: Artritis Periférica.....	34
A.4.4. Síndrome periférico: Dactilitis.....	35
A.4.5. Síndrome entesítico: Entesitis.....	35
A.5. Manifestaciones extraarticulares.....	36
A.5.1. Manifestaciones oculares.....	36
A.5.2. Manifestaciones cutáneas.....	36
A.5.3. Manifestaciones intestinales.....	38
A.5.4. Manifestaciones cardíacas.....	39
A.6. Clasificación de las Espondiloartritis.....	40
A.6.1. Criterios de clasificación.....	41
A.6.2. Subtipos de Espondiloartritis.....	45
<i>Espondilitis Anquilosante</i>	
<i>Espondiloartritis asociada a Psoriasis</i>	
<i>Espondiloartritis asociada a Enfermedad Inflamatoria Intestinal</i>	
<i>Artritis Reactiva</i>	
<i>Espondiloartritis Indiferenciada</i>	
<i>Espondiloartritis Juvenil</i>	
A.6.3. Fenotipos de las Espondiloartritis.....	50
<i>Forma Axial</i>	
<i>Forma Periférica</i>	
<i>Forma Mixta</i>	
A.7. Evaluación de la enfermedad.....	52
A.7.1. Actividad de la enfermedad.....	52
A.7.2. Movilidad.....	54
A.7.3. Funcionalidad.....	55
A.7.4. Daño estructural.....	55
A.7.5. Calidad de vida.....	56

A.8. Tratamiento.....	57
A.8.1. AINEs.....	57
A.8.2. DMARDs.....	58
A.8.3. Bloqueadores del TNF α	58
A.8.4. Bloqueadores de la IL-17.....	59
B. COMORBILIDADES.....	60
B.1. Concepto.....	60
B.2. Fatiga y Espondiloartritis.....	61
B.2.1. Concepto.....	61
B.2.2. Evaluación de la fatiga.....	62
B.2.3. Factores asociados.....	63
B.2.4. Impacto.....	64
B.3. Enfermedad Cardiovascular en las Espondiloartritis.....	65
B.3.1. Factores de Riesgo Cardiovascular (FRCV).....	65
<i>FRCV modificables</i>	
<i>FRCV no modificables</i>	
B.3.2. Evento Cardiovascular (ECV).....	68
B.3.3. Evaluación del Riesgo Cardiovascular.....	69
B.3.4. Datos sobre Enfermedad Cardiovascular en Espondiloartritis.....	70
<u>2. JUSTIFICACIÓN.....</u>	73
<u>3. OBJETIVOS.....</u>	79
<u>4. PACIENTES Y MÉTODOS.....</u>	83
A. REGISTROS UTILIZADOS EN EL ESTUDIO.....	85
A.1. Registro REGISPONSER.....	85
A.1.1. Diseño.....	85
A.1.2. Variables recogidas.....	86
A.1.3. Pacientes.....	86
A.2. Registro ASAS-COMOSPA.....	87
A.2.1. Diseño.....	87
A.2.2. Variables recogidas.....	87
A.2.3. Pacientes.....	86
B. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	89
B.1. Registro REGISPONSER para la evaluación de la fatiga.....	89
B.2. Registro ASAS-COMOSPA para la evaluación del Riesgo Cardiovascular.....	89
C. PACIENTES.....	90
C.1. Pacientes obtenidos del registro REGISPONSER para la evaluación de la fatiga...90	
C.2. Pacientes obtenidos del registro ASAS-COMOSPA para la evaluación del Riesgo Cardiovascular.....	91

D. VARIABLES ESTUDIADAS.....	92
D.1. Variables estudiadas de forma común en ambos registros.....	92
D.2. Variables estudiadas en el registro REGISPONSER.....	93
D.3. Variables estudiadas en el registro ASAS-COMOSPA.....	94
E. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	95
E.1. Análisis estadístico utilizado para la evaluación de la fatiga.....	95
E.2. Análisis estadístico utilizado para la evaluación del Riesgo Cardiovascular.....	96
<u>5. RESULTADOS.....</u>	97
A.1. RESULTADOS EN RELACIÓN A LA FATIGA.....	99
A.2. RESULTADOS EN RELACIÓN AL RIESGO CARDIOVASCULAR.....	106
A.2.1. Evaluación del Riesgo Cardiovascular según el fenotipo.....	108
A.2.2. Evaluación del Riesgo Cardiovascular según el área geográfica.....	109
<u>6. DISCUSIÓN.....</u>	119
A. LA FATIGA EN EL REGISTRO REGISPONSER.....	121
A.1. La fatiga en los diferentes subtipos de Espondiloartritis.....	122
A.2. La fatiga y su relación con las características sociodemográficas.....	123
A.3. La fatiga y su relación con el estado psíquico.....	124
A.4. La fatiga y su relación con algunos aspectos de la enfermedad.....	125
A.5. La fatiga y su relación con la actividad de la enfermedad.....	126
A.6. La fatiga como consecuencia de diferentes síntomas.....	127
B. RIESGO CARDIOVASCULAR Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA POBLACIÓN SELECCIONADA DEL REGISTRO ASAS-COMOSPA.....	129
B.1. Características de la población seleccionada del registro ASAS-COMOSPA.....	129
B.2. Riesgo Cardiovascular y Enfermedad Cardiovascular según el fenotipo de Espondiloartritis.....	130
B.3. Riesgo Cardiovascular y Enfermedad Cardiovascular según el área geográfica.....	133
B.4. Factores asociados a un alto Riesgo Cardiovascular.....	134
<u>7. CONCLUSIONS.....</u>	137
<u>8. REFERENCIAS.....</u>	141
<u>9. ABREVIATURAS.....</u>	159
<u>10. ANEXOS.....</u>	163
<u>11. PUBLICACIONES DERIVADAS DEL DESARROLLO DE LA TESIS.....</u>	169

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

A. ESPONDILOARTRITIS

A.1. Concepto y epidemiología

Las Espondiloartritis (EspA) constituyen un grupo heterogéneo de artropatías inflamatorias crónicas que afectan principalmente a la columna vertebral y a las articulaciones sacroilíacas. Dentro del cuadro clínico, pueden también aparecer síntomas periféricos tales como entesitis, artritis o las llamadas manifestaciones extraarticulares, como son la Psoriasis, uveítis y Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), entre otras. Esta presentación fenotípica, a su vez, divide las EspA en varios subtipos: Artritis Psoriásica (APso), EspA asociada a Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Artritis Reactiva, EspA indiferenciada (EspA-i) y Espondilitis Anquilosante (EA), que representa el prototipo clásico de EspA [1]. Recientemente, el grupo ASAS (Assesment of Spondyloarthritis International Society) ha propuesto una nueva clasificación en dos grupos según si la afectación es predominante en la columna vertebral (EspA Axial) o predominante en las articulaciones periféricas (EspA periférica).

La primera vez que se acuñó el término de Espondiloartritis fue en el año 1978, en el que Moll y colaboradores [2] establecen el concepto de Espondiloartritis Seronegativas, haciendo hincapié en dos hechos fundamentales: la fuerte asociación de estas entidades con la EA y la ausencia de Factor Reumatoide (anticuerpo que aparece típicamente en la Artritis Reumatoide). Así, diferenciaron este grupo de enfermedades de la Artritis Reumatoide (AR), ya que en aquel momento se consideraba la EA como una variante de dicha enfermedad.

Una característica importante de estas enfermedades es que, además de la columna vertebral, la inflamación aparece en unas estructuras del sistema musculoesquelético llamadas entesis, que se corresponden con zonas de unión del hueso con los tendones, ligamentos y cápsula articular. La inflamación aguda de las entesis se denomina entesitis, y afecta fundamentalmente a la columna vertebral y

zonas periféricas, sobre todo a los talones [3]. Otra característica importante de las Espondiloartritis es su asociación al antígeno HLA-B27, un antígeno de histocompatibilidad leucocitario localizado en la superficie de las células presentadoras de antígeno, que representa el factor genético más fuertemente asociado con EA y con las EspA.

La prevalencia estimada de la enfermedad se sitúa entre el 0.4% y el 1.9%, variando en función de múltiples factores, sobre todo el grupo étnico. Dentro del grupo de las EspA, la más frecuente es la EA, con una prevalencia global estimada entre el 0.1 y el 1.4%, y de 2.38 por 1000 habitantes en Europa [4]. En cuanto a la APso, en los últimos estudios prospectivos realizados se encontró una tasa de incidencia anual de 2 a 3 casos de APso por cada 100 personas con Psoriasis y, de forma global, se puede decir que entre alrededor del 30% de pacientes con Psoriasis presentan o presentarán alguna forma de APso [5].

A.2. Etiopatogenia

A.2.1. Genética

Diversos estudios de agregación familiar en EA estiman que los factores genéticos suponen entre el 80-90% de la susceptibilidad de desarrollar la enfermedad [6]. En concreto, la presencia del gen HLA-B27 (una Molécula de histocompatibilidad –MHC- tipo I descubierta en 1973), contribuye en un 30% en la heredabilidad de la enfermedad, y dicho gen está presente en el 80-90% de los pacientes con EA frente al 8-10% de la población general. Durante los años posteriores se han desarrollado técnicas de genotipado de polimorfismos de base única (SNPs) basadas en microarrays de alto rendimiento y estudios de asociación amplia del genoma (GWAS o *genome wide association studies*), que han dado a conocer al menos otros cuatro genes no asociados al MHC que intervienen en el desarrollo de esta enfermedad, como son: ERAP1 (*aminopeptidasa 1 de retículo endoplasmático*), IL-23R (*receptor de la interleukina 23*), IL-1R2 (*receptor de la interleukina 1, tipo 2*) y ANTXR2 (*anthrax toxin receptor, también llamado CMG2*).

Sin embargo, el gen más importante y el que más contribuye en la aparición de la EA sigue siendo el HLA-B27.

HLA-B27

En 1990, Hammer et al. [7] demostraron que las ratas que sobreexpresaban el gen HLA-B27 desarrollaban de forma espontánea una enfermedad inflamatoria que afectaba a múltiples órganos, y que simulaba la Espondiloartritis Axial observada en humanos. Sin embargo, la asociación entre este gen y la aparición de la EA se conoce desde los años 70, siendo los subtipos B27*05 y B27*04 los más frecuentes [6].

Aún no se conoce con certeza el mecanismo por el que este gen da lugar al desarrollo de la enfermedad. Hasta el momento, se han postulado varias hipótesis acerca de la mediación del HLA-B27 en la aparición de artritis, pero tres de ellas concentran la mayoría de los estudios que se están llevando a cabo actualmente:

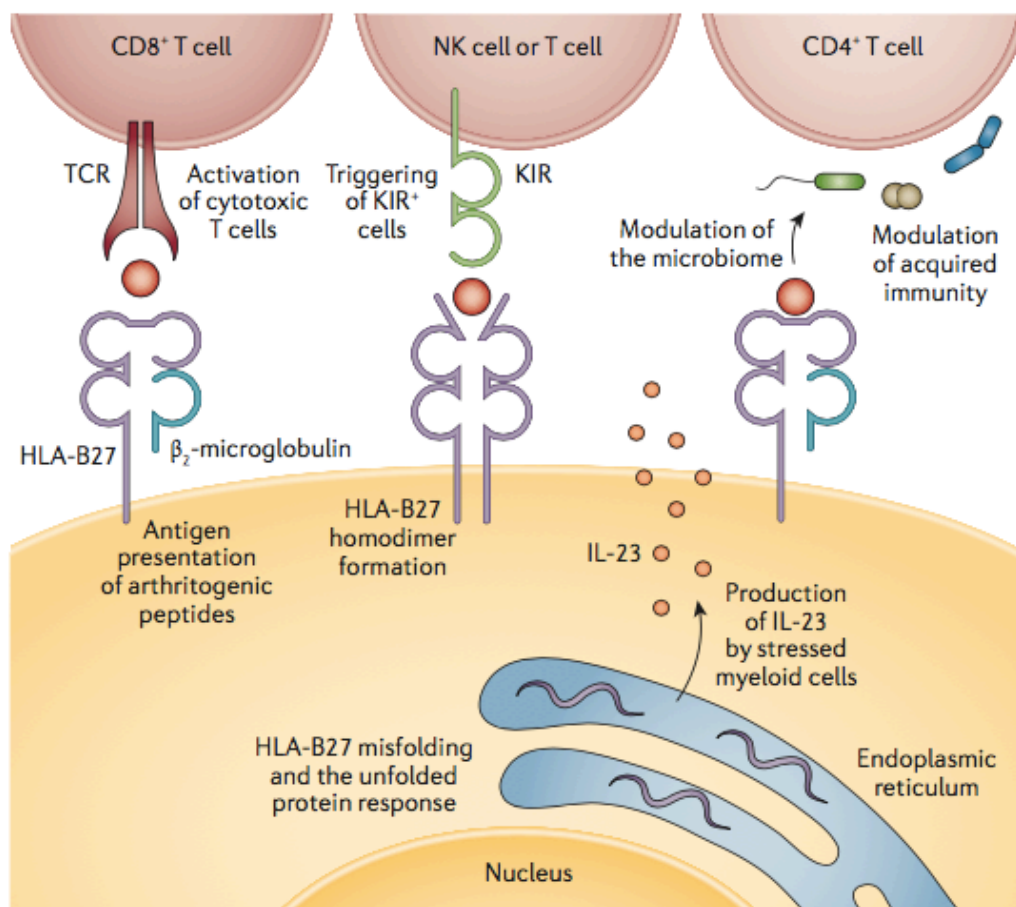


Figura 1. Mecanismos patogénicos del HLA-B27. Tomado de Sieper J, Braun J, Dougados M, Baeten D. Axial Spondyloarthritis. Nat Rev Dis Primers. 2015 Jul 9;1:15013

Genética funcional

Hipótesis del péptido artrítico

Esta hipótesis (ver Figura 1) tiene como base la clásica función de los alelos de la familia HLA-A y B, que es la de presentar los péptidos de patógenos intracelulares a los linfocitos T CD8 para generar una respuesta inmune adaptativa [8]. La hipótesis de péptido artrítico defiende que, en el caso de la EA, existe una alteración en la tolerancia a ciertos péptidos autólogos o autoantígenos, y dicha alteración puede ser consecuencia de un mimetismo entre estos autoantígenos y algunos péptidos bacterianos, así como péptidos causantes de artritis [9]. Sin embargo, esta hipótesis fue cuestionada tras observarse que ratas transgénicas que carecían de linfocitos T CD8 también desarrollaban este tipo de enfermedad [10].

Hipótesis de la cadena libre pesada

En condiciones normales, el antígeno HLA-B27 se genera como una cadena libre pesada que, dentro de la propia célula presentadora de antígeno, se pliega y se asocia con una cadena β 2-microglobulina (β 2m) y con el péptido antigénico (Figura 2). Este complejo se expresa en la superficie de la célula como un complejo trimolecular, y presenta el péptido antigénico a los linfocitos T CD8. Sin embargo, la hipótesis de la cadena libre pesada postula que, en pacientes con EA, el HLA-B27 puede expresarse en la superficie celular como homodímeros de cadenas libres pesadas sin la presencia de cadena β 2m [11]. Como consecuencia, no se activarán los linfocitos T CD8 sino las células Natural Killer (NK) a través de sus receptores KIR3DL2 y los linfocitos T CD4.

Hipótesis del mal plegamiento proteico

Al igual que la mayoría de las proteínas de superficie, el HLA-B27 se sintetiza en una organela intracelular llamada retículo endoplásmico (RE). Esta proteína HLA-B27 se sintetiza en un primer momento en forma “desplegada” y posteriormente adquiere una serie de conformaciones de forma secuencial mediante la intervención de las chaperonas del RE, consiguiendo así la estructura cuaternaria que será

transportada a la superficie celular. Sin embargo, comparado con otros tipos de HLA, el B27 presenta un periodo de síntesis más prolongado dentro del RE, al tiempo que la frecuencia de alteraciones en el plegamiento de la proteína es mayor. Estos HLA-B27 desplegados y “mal plegados” que quedan retenidos dentro del RE inducen la llamada “*unfolded protein response*” (UPR) [12] o estrés endoplásmico, provocando así la producción de altos niveles de IL-23 por parte de las células mieloides a través de la activación de los patrones de reconocimiento de receptores (PRRs) [13]. Esta hipótesis sugiere que el HLA-B27 contribuye a la inflamación crónica de manera independiente al mecanismo de presentación de antígeno a los linfocitos T citotóxicos. Esta es la razón por la que en ocasiones se le denomina como enfermedad autoinflamatoria.

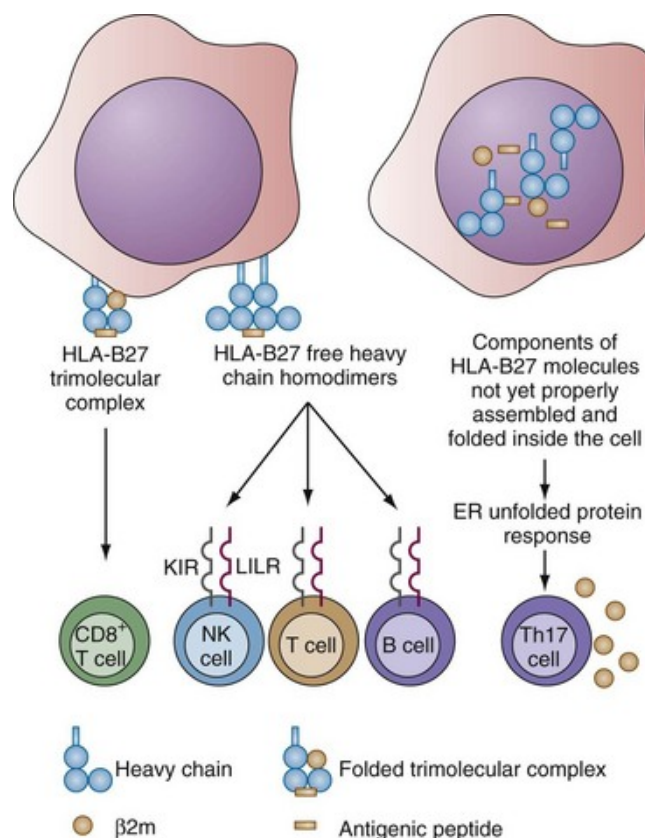


Figura 2. Diferentes estructuras del HLA-B27. Tomado de Yu D, Lories R, Inman RD. *Kelley's novena edición. Capítulo 74.*

ERAP1 y ERAP2

ERAP1 y ERAP 2 son los genes no asociados a MHC más importantes en relación al desarrollo de la EA. Estos genes codifican unas aminopeptidasas del retículo endoplásmico que intervienen en el mecanismo de presentación de antígeno por parte de las moléculas HLA tipo I mediante el procesamiento y transporte de proteínas. Como se ha comentado anteriormente, el HLA-B27 se genera como una cadena libre pesada que se asocia con una cadena β 2-microglobulina (β 2m) y con el péptido antigénico formando así un complejo trimolecular dentro del RE. Estos péptidos antigénicos provienen de la degradación de proteínas en los proteasomas (organelas situadas en el citosol) y son transportados al RE para su acople al HLA-B27. Los encargados de la degradación de estas proteínas para su presentación en forma de péptido antigénico, son ERAP1 y ERAP2 [14]; por tanto, se deduce que una alteración en la expresión o en la estructura de estas aminopeptidasas puede interferir en el repertorio de péptidos presentados por el HLA, en la formación del complejo trimolecular o en el plegamiento del HLA-B27, participando así en las tres hipótesis descritas anteriormente sobre el papel patogénico del HLA-B27 [15].

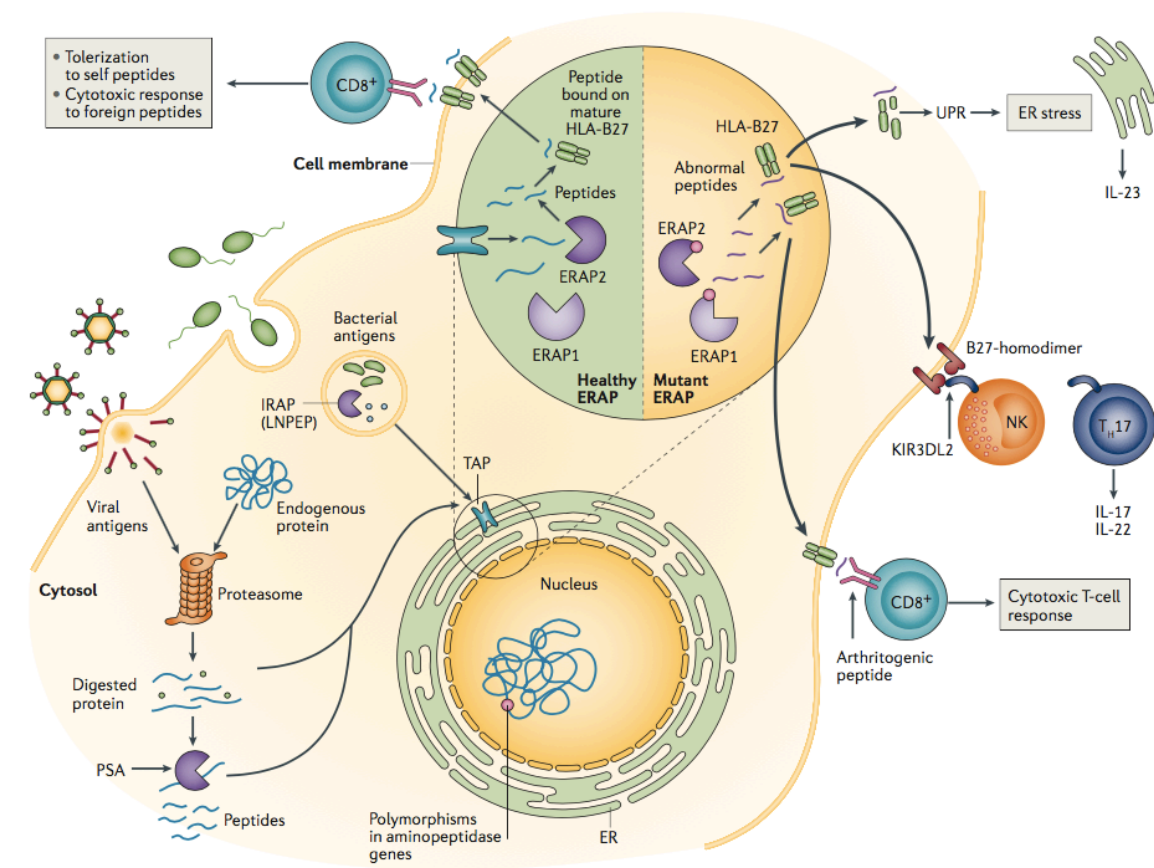


Figura 3. Mecanismos por los que ERAP1 y ERAP2 pueden influir en el desarrollo de Espondiloartritis. Tomado de Brown MA, Kenna T, Wordsworth BP. *Genetics of Ankylosing Spondylitis--Insights into Pathogenesis. Nat Rev Rheumatol.* 2016 Feb;12(2): 81–91.

IL-23R

Otro SNPs asociado al desarrollo de la EA es el gen del receptor de la Interleukina 23 (IL-23R), el cual parece estar implicado también en la patogenia de la Enfermedad de Crohn y la Psoriasis [16]. Esta proteína actúa, por un lado, como receptor de la IL-23 (producida como respuesta al “mal plegamiento” del HLA-B27 o a la disbiosis de la microbiota intestinal, entre otros) y, por otro, interviene en la producción de IL-17 por parte de los linfocitos Th-17.

A.2.2. Agentes infecciosos y papel de la microbiota intestinal

Desde hace años se conoce la superposición clínica que existe entre la EA y la inflamación intestinal, debido a que alrededor del 5-10% de los pacientes con EA

desarrollan Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), y un 70% presentan inflamación intestinal subclínica [17]. En el año 2010, Danoy y colaboradores [18] demostraron la superposición genética entre la EA y la EII al identificar nuevos genes y loci comunes a estas dos patologías. Entre ellos, destacan el IL-23R, IL-12B y STAT3, los cuales sugieren un papel importante de la vía de la señalización IL-23. Posteriormente se han detectado nuevos genes en pacientes con EA y EII que tienen que ver con la inmunidad de mucosas, en concreto con la diferenciación y activación de células linfoides intestinales (TBX21, RUNX3 o NKX2-3) y con el reconocimiento bacteriano (GPR35, GPR37, GPR65) [15]. Por todo esto, cada vez es más evidente el papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la respuesta inmune adquirida y la idea de que ésta puede predisponer a la aparición de enfermedades inflamatorias inmunomediadas, como es la EA.

A diferencia de la ARe, que puede desencadenarse por la presencia intestinal de bacterias de la familia Salmonella, Shigella o Yersinia, la EA no parece tener un desencadenante infeccioso tan evidente. En su lugar, pequeñas variaciones en la diversidad microbiana intestinal (como la presencia de Lachnospiraceae y Bacteroidaceae, y la disminución del número de Ruminococcaceae y Rikenellaceae) podrían tener un papel clave en la patogenia de la EA.

El papel de la IL-23 en todo este contexto aún es poco claro. Se sabe que la IL-23 es un importante regulador inmunológico y actúa como mediador en la respuesta antimicrobiana frente a bacterias extracelulares en las mucosas, incluyendo el intestino. Parece que la alteración microbiana en pacientes con EA desencadena una respuesta inmunológica que consiste en un marcado aumento de la producción de IL-23 por parte del epitelio del íleon terminal. Como consecuencia, estas interleuquinas interactuarán con su receptor IL-23R localizado en los linfocitos T presentes en las entesis, que provocarán inflamación local y remodelado óseo mediante la producción, entre otras, de interleuquinas IL-22 e IL-17 por parte de linfocitos T [19].

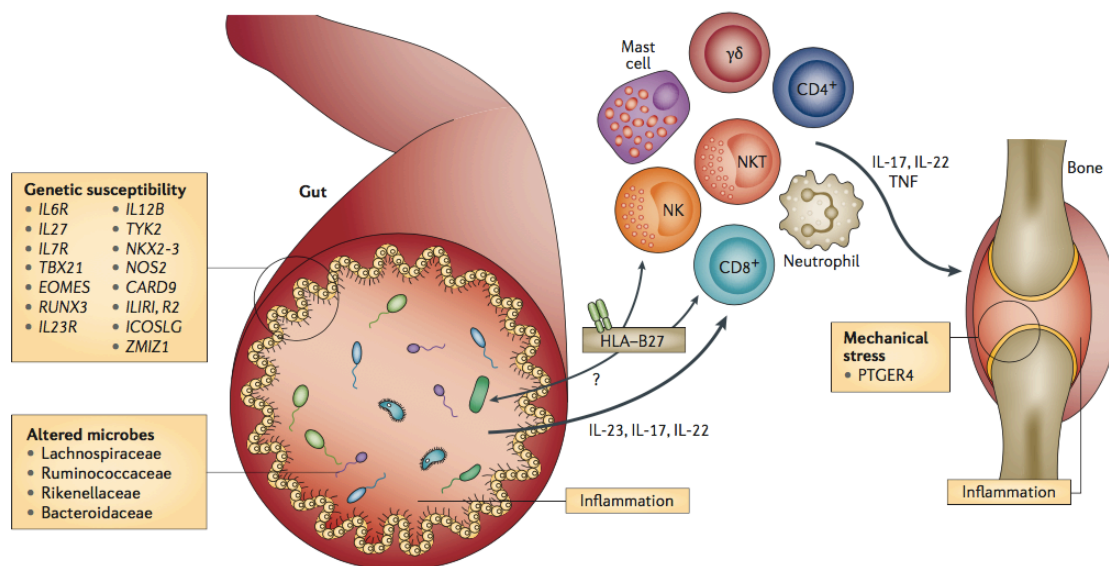


Figura 4. Papel del intestino en el desarrollo de inflamación articular en la Espondilitis Anquilosante. Tomado de Brown MA, Kenna T, Wordsworth BP. *Genetics of Ankylosing Spondylitis--Insights into Pathogenesis. Nat Rev Rheumatol. 2016 Feb;12(2): 81–91.*

A.2.3. Vías inflamatorias

IL-23, IL-17 e IL-22

Las Espondiloartritis, y en especial la EA, se caracterizan por la inflamación de articulaciones vertebrales, grandes articulaciones periféricas y entesis, junto con la afectación de la médula ósea subcondral. Esta inflamación es reparada mediante el desarrollo de metaplasia condroide, seguida de calcificación del cartílago y posterior formación de hueso, particularmente en la columna vertebral.

En cuanto a la fisiopatología de este proceso, se sabe que el “mal plegamiento” del HLA-B27 en el RE de las células mieloides desencadena la producción de IL-23 [13]. En el año 2012, Sherlock y colaboradores identificaron en ratones una nueva línea de células T ($CD4^-CD8^-CD3^+$) presente en las entesis que respondían a altas concentraciones de IL-23 [19]. Este modelo mostró que la sobreexpresión de IL-23 fue suficiente para provocar entesitis y enfermedad articular, así como remodelación ósea similar a la sucedida en la EA. Tales cambios óseos parecían depender de la presencia de estos linfocitos T $CD4^-CD8^-CD3^+$, y no de los linfocitos T helper tipo 17 (Th17) como previamente se pensaba. En experimentos posteriores, este mismo grupo demostró que la IL-23 es la encargada de promover la expresión

de IL-17 e IL-22 en las células T entesíticas. Sin embargo, aunque estas interleuquinas actúan de forma conjunta, su función es totalmente opuesta: la IL-17 produce erosión y pérdida ósea, mientras que la IL-22 es la citoquina dominante y se encarga de la remodelación ósea y formación de hueso [20].

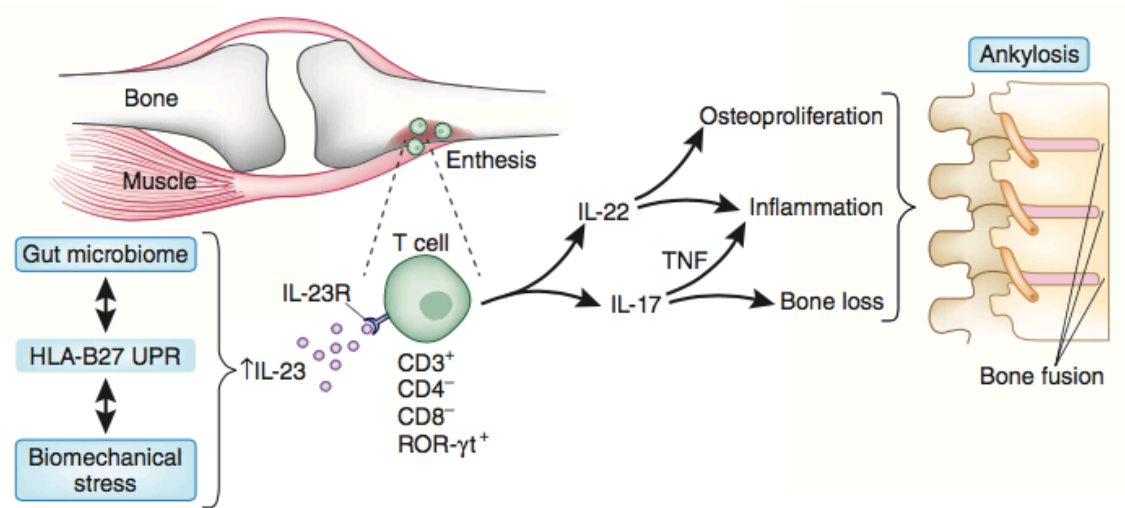


Figura 5. IL-23 y células T entesíticas en la patogénesis de la Espondiloartritis. Tomado de Lories RJ, McInnes IB. *Primed for Inflammation: Enthesis-Resident T Cells. Nat Med* 2012 Jul 6;18(7):1018–19

FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (TNF)

El TNF es una citoquina producida en su mayoría por macrófagos activados, pero también por monocitos, fibroblastos, mastocitos y células NK, jugando un papel clave en la respuesta inflamatoria frente a virus, bacterias y parásitos. Sin embargo, la producción sistémica de TNF también puede producirse por una desregulación de la respuesta inflamatoria e inmune. El TNF se une a su receptor (TNFR) localizado en la superficie de las células somáticas, y su estimulación incrementa la inflamación e induce la destrucción tisular por mediación de las proteinasas de matriz extracelular [21].

El papel del TNF en el desarrollo y perpetuación de la inflamación en las Espondiloartritis es fundamental, como demuestra la notable eficacia de los tratamientos bloqueadores del TNF en estos pacientes. Además, modelos de animales con sobreexpresión de TNF (como los ratones TNF^{ΔARE}, que presentan una

deleción en el elemento regulador del TNF), muestran una sinovitis destructiva que imita a la AR, así como una sinovitis en articulaciones sacroilíacas, entesitis e inflamación intestinal, similar a la expresión fenotípica de la Espondiloartritis en humanos [22,23]. Sin embargo, aún se desconoce con certeza el funcionamiento de esta vía inflamatoria en las Espondiloartritis. Parece ser que el TNF actúa en estos pacientes de forma similar a como lo hace en la AR: el TNF desencadena la cascada intracelular de activación transcripcional de la expresión de numerosos genes proinflamatorios, que induce el reclutamiento celular desde el torrente circulatorio y su acumulación e interacción local. Del efecto de estos factores resulta la producción de enzimas que degradan la matriz del cartílago y la diferenciación de osteoclastos desde células mononucleares precursoras, destruyendo el hueso y el cartílago adyacente. En este proceso de destrucción ósea también interviene, como se ha comentado anteriormente, la IL-17. La interacción entre la IL-23 y la IL-17 induce la expresión del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANK) en precursores mieloides, así como de su ligando (RANKL) en los LTh.

A.2.4. Daño estructural

Las Espondiloartritis axiales se caracterizan, además de por la destrucción articular, por la osteoproliferación a nivel vertebral. Sin embargo, tampoco está del todo claro el mecanismo patogénico de este proceso, descrito exclusivamente en este tipo de enfermedad. Una de las hipótesis sostiene que esta osteoproliferación se relaciona con las vías de formación de hueso endocondral. En experimentos realizados en ratones transgénicos-TNF, la activación de la vía Wnt mediante el bloqueo de su inhibidor, la proteína dickkopf-related protein 1 (DKK1), revirtió el proceso de destrucción ósea [24] e indujo la fusión de las articulaciones sacroiliacas, cambiando así de un fenotipo destructivo a un fenotipo de remodelación [25].

Una segunda hipótesis defiende que la osteoproliferación es independiente de la inflamación, y para ello se han propuesto dos interpretaciones diferentes: a) una sostiene que la osteoproliferación se puede explicar gracias a la naturaleza

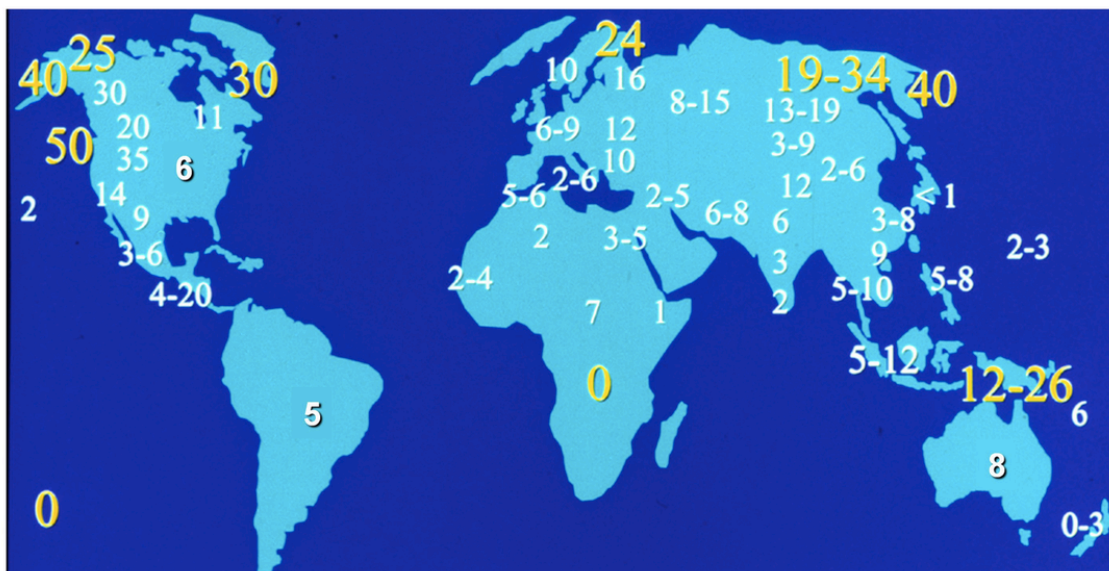
intermitente de la inflamación [26]. En una primera fase de la enfermedad, el TNF desencadena de forma simultánea la destrucción ósea e inhibe el remodelado a través de la vía Wnt mediante la regulación positiva del DKK1. En una segunda fase, al disminuir la inflamación y, por tanto, los niveles del TNF, deja de inhibirse la vía Wnt y se desencadenaría una osteoproliferación en las zonas erosionadas. Sin embargo, esta explicación deja algunas cuestiones sin resolver, como el hecho de que los fármacos inhibidores del TNF no paralizan la formación ósea en la EA [27]. b) La segunda explicación propone que la inflamación y la activación del estroma podrían iniciarse a través de un desencadenante común, pero ambos procesos evolucionarían de forma independiente entre sí [28].

Por último, una tercera hipótesis defiende que la osteoproliferación y la inflamación podrían estar directamente relacionadas a través de la IL-22 (una citoquina que actúa exclusivamente sobre las células estromales, cuya expresión es promovida por la IL-23) y del TNF transmembrana que, en contraste con el TNF soluble, no induce inflamación a nivel sistémico [19]. El hecho de que los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (fármacos que bloquean la vía de la prostaglandina inhibiendo la ciclooxigenasa) inhiban la progresión radiográfica respalda esta teoría de que la osteoproliferación está ligada a la inflamación mediada por el TNF transmembrana y no por el TNF soluble.

A.3. Factores ambientales y geográficos

Existen importantes diferencias geográficas en cuanto a la incidencia y prevalencia de la Espondiloartritis. Los últimos datos conocidos apuntan que la incidencia de Espondiloartritis varía entre 0.48 en Japón a 62.5 pacientes en España por cada 100.000 habitantes, siendo la EA la forma clínica más prevalente entre las Espondiloartritis con un 68.3% del total. En cuanto a la prevalencia de las Espondiloartritis, en Japón se estima sea de un 0.01% frente al 2.5% en Alaska, mientras que en Francia se situaría en un 0.30% [29]. En general, los países asiáticos muestran porcentajes inferiores al resto de países. Estas diferencias geográficas

pueden explicarse, principalmente, por la prevalencia del HLA-B27 a nivel mundial. Por ejemplo, en los países Escandinavos el HLA-B27 es positivo en el 15-25% de la población [30], mientras que en los países árabes y Japón es del 2-5% y 1%, respectivamente [31,32]. Además, estas diferencias también aparecen entre los grupos étnicos. En 2012, Reveille et al. publicó datos de la encuesta de Salud y Nutrición de los Estados Unidos, en los que apuntaba que un 6.1% de la población estadounidense presenta positividad en el antígeno HLA-B27; sin embargo, cuando se analizó según la etnia, se observó que los adultos blancos no hispanos lo presentaban en un 7.5%, mientras que el resto de etnias en el 3.5% [33].



Khan MA Curr Opin Rheumatol 1995;7:263-9
Khan MA J Clin Rheumatol 2008;14:50-2
Khan MA. In Mehra N (Ed). The HLA Complex in Biology and Medicine. New Dehli, India 2010; 422-46.
Reveille J et al. Arthritis Rheum 2012;64:1407-11



Figura 6. Distribución del antígeno HLA-B27 en el mundo.

A. 4. Manifestaciones reumáticas

A.4.1. Síndrome axial: Dolor lumbar inflamatorio

El dolor lumbar crónico es el síntoma principal de las Espondiloartritis Axiales. Sin embargo, las características del dolor en las Espondiloartritis son muy diferentes al dolor producido por alteraciones mecánicas de la columna vertebral. Para

diferenciar el dolor producido por la inflamación de las articulaciones sacroilíacas frente a otras causas, se definió el dolor lumbar inflamatorio (DLI) [34]. Éste se localiza en la región lumbar o lumbosacra, es de comienzo insidioso y puede llegar a ser persistente. Característicamente empeora con el reposo, mejora con el ejercicio e incluso en ocasiones despierta al paciente por la noche. Suele acompañarse de rigidez matutina de más de 30 minutos.

Los primeros criterios utilizados para reconocer el DLI fueron los de Calin [35], que se incluyeron dentro de los criterios ESSG para la clasificación de las Espondiloartritis. Posteriormente aparecieron los criterios de Berlin [34], con una sensibilidad y especificidad menor a la de los primeros. Finalmente, en 2009 se publicaron los criterios ASAS para el Dolor Lumbar Inflamatorio [36], que son los actualmente aceptados y utilizados.

A.4.2. Síndrome axial: Anquilosis

En las formas graves de Espondiloartritis, y en especial en la EA, a nivel raquídeo pueden aparecer osificaciones de las fibras externas del anillo fibroso formando puentes óseos intervertebrales, llamados sindesmofitos. Estos sindesmofitos, si se extienden a lo largo del raquis, ofrecen la clásica imagen en “caña de bambú”. Esto conlleva a una postura anormal de la columna, producida por la pérdida de lordosis lumbar y la aparición de hipercifosis torácica. En casos severos, si la anquilosis afecta también al cuello, éste queda inclinado hacia delante sin posibilidad de realizar los movimientos de rotación y flexo-extensión [37].

A.4.3. Síndrome periférico: Artritis Periférica

La artritis que aparece en las Espondiloartritis suele ser asimétrica, oligoarticular (menos de 5 articulaciones afectadas) y se suele localizar en miembros inferiores.

Sin embargo, en las formas psoriásicas pueden verse afectados los miembros superiores.

A.4.4. Síndrome periférico: Dactilitis

La dactilitis, o dedo en salchicha, es una manifestación clínica característica de las Espondiloartritis y, en especial, de la APso. Se define como una tumefacción uniforme y difusa de un dedo del pie o de la mano con afectación de partes blandas [38]. Normalmente afecta a los dedos de los pies de forma asimétrica. Parece ser que el proceso inflamatorio de la dactilitis se localiza primariamente en las entesis funcionales entre los tendones flexores y sus vainas, dando lugar a tenosinovitis y edema subcutáneo [39,40].

La dactilitis es más frecuente en los pacientes con APso, apareciendo en el 34.3% de ellos, frente al 21.8% de las ARe o al 11.1% de las Espondiloartritis Indiferenciadas. Además, puede presentarse como la manifestación inicial de la enfermedad en el 10.2% de los pacientes con APso [38].

A.4.5. Síndrome entesítico: Entesitis

La entesitis es una de las características clínicas más importantes de las Espondiloartritis, y consiste en la inflamación de los puntos de unión de tendones, ligamentos y cápsula articular al hueso. La más frecuente es la entesitis del Tendón de Aquiles, que se manifiesta mediante un dolor en la zona posterior o inferior del talón, con aumento de tamaño y temperatura.

La mejor forma de evaluar las entesitis es mediante la ecografía, ya que la radiografía solo detecta las entesitis crónicas en las que se ha producido proceso de osificación [37].

A.5. Manifestaciones extraarticulares

Se definen como manifestaciones extraarticulares los signos y síntomas que, originándose en órganos y tejidos diferentes al aparato locomotor, se hallan relacionados etiopatogénicamente con las Espondiloartritis [41].

A.5.1. Manifestaciones oculares

Las manifestaciones oculares suponen uno de los síntomas extraarticulares más frecuentes en pacientes con Espondiloartritis, siendo la uveítis la más prevalente. En base a la limitación anatómica, las uveítis se pueden dividir en anteriores (si la inflamación se localiza en el iris), posteriores (definida como inflamación de la coroides) y panuveítis cuando todas las áreas de la úvea están afectadas. Además, según el curso clínico de la uveítis, se pueden clasificar en agudas, crónicas o recurrentes [42]. La uveítis anterior es la forma de uveítis más frecuente en la Espondiloartritis, de manera que entre el 20 y el 40% de los pacientes desarrollarán uno o más episodios a lo largo de la enfermedad [43]. De entre las formas clínicas de Espondiloartritis, la EA es la que más se asocia a uveítis anterior aguda (UAA), concretamente en un 33.2%, siendo ésta menos frecuente en la ARe (25.6%) o en la APso (25.1%) [44]. Clínicamente aparece en forma de uveítis anterior aguda, no granulomatosa, unilateral y recurrente, aunque suelen afectarse ambos ojos en el curso de la enfermedad. El síntoma más común es la visión borrosa, así como enrojecimiento de la esclera y dolor [45]. La etiopatogenia de la uveítis en estos pacientes aún es desconocida. Sin embargo, se ha observado una importante asociación con el antígeno HLA-B27 [46].

A.5.2. Manifestaciones cutáneas

De entre las manifestaciones cutáneas asociadas a las Espondiloartritis, la más frecuente es la Psoriasis. Se trata de una enfermedad inflamatoria crónica de la piel

que afecta entre un 1% y 2% de la población [47]. Su etiología se desconoce, aunque se considera como una enfermedad desencadenada por factores ambientales que activan los linfocitos T cutáneos y los queratinocitos de la epidermis, aumentando así la expresión de citoquinas y TNF α por parte de las células dendríticas plasmocitoides. Estas células provocan una reacción cutánea inflamatoria con alteraciones en la proliferación y diferenciación de queratinocitos [48].

En cuanto a su prevalencia, alrededor del 30% de los afectados por Psoriasis desarrollan artritis en algún momento de su vida [49].

En ocasiones, es difícil diferenciar clínicamente entre APso y Espondiloartritis asociada a Psoriasis, debido a que comparten similitudes tales como afectación axial, artritis periférica y entesitis. De hecho, una cuarta parte de las APso se podrían clasificar como Espondiloartritis (y viceversa) de acuerdo a los criterios de clasificación actuales [50]. Esto se debe a que ambas enfermedades comparten mecanismos fisiopatogénicos. En la APso, las células dendríticas cutáneas que han sido activadas mediante el TNF α , migran hasta los ganglios linfáticos y desencadenan la diferenciación de los linfocitos Th1 y Th17. Estas células, residentes en la dermis, liberan IL-12, IL-17 e IL-22 y TNF α , entre otras [51]. A partir de aquí, las vías inflamatorias en ambas enfermedades son similares: por un lado, la IL-17 induce la expresión del receptor activador del RANK (NF-KB) por los sinoviocitos y de su ligando (RANKL) en los LTh, que conduce a la diferenciación de los osteocitos en osteoclastos, ocasionando sinovitis y resorción ósea; por otro lado, como respuesta a la IL-22, las células mesenquimales se diferenciarán en ostoblastos en las entesis de las vértebras, dando lugar a sindesmofitos.

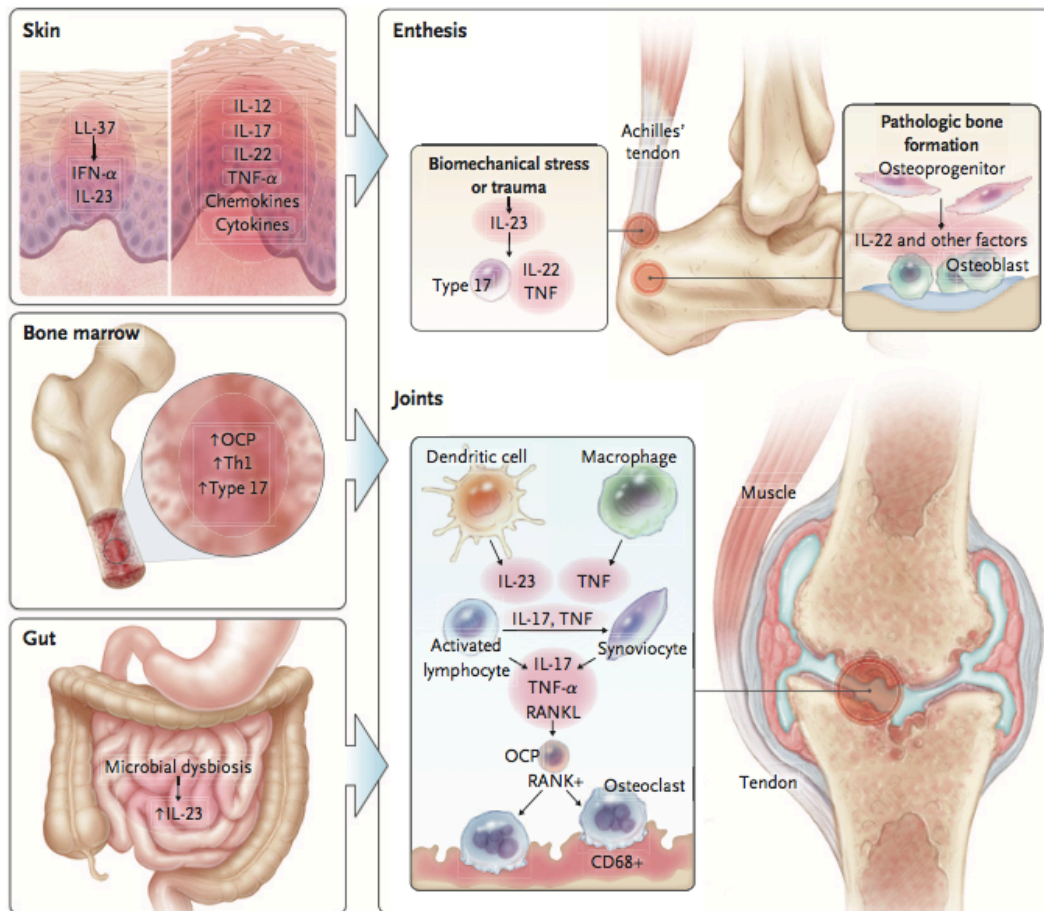


Figura 7. Vías inflamatorias en la patogénesis de la Artritis Psoriásica. Tomado de Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. *Psoriatic Arthritis. N Engl J Med.* 2017 May 25;376(21):2095–96.

A.5.3. Manifestaciones intestinales

Las manifestaciones reumáticas en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) son muy frecuentes, e incluyen artritis periférica, afectación axial y entesitis [52]. La EII engloba dos entidades: la Enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Ulcerosa (CU), con una incidencia de aproximadamente 2.8-8 casos/100.000 habitantes/año y de 1.2-13.2 casos/100.000 habitantes/año, respectivamente [53]. Este solapamiento entre manifestaciones reumáticas e intestinales en algunos pacientes se conoce desde los años 60; sin embargo, aún no se conoce con certeza el nexo de unión entre la inflamación de la mucosa entérica y la artritis. Existen dos hipótesis para explicar este solapamiento: uno se basa en el rol de la microbiota intestinal en el desarrollo de la inflamación articular, mientras que la segunda

implica al reclutamiento de linfocitos intestinales o macrófagos CD163+ en las articulaciones [54].

La artritis o los síntomas axiales pueden preceder a los síntomas gastrointestinales durante largos períodos de tiempo, por lo que en muchas ocasiones estos pacientes pueden ser considerados como una Espondiloartritis Indiferenciada hasta que la EI se manifiesta. Incluso la afectación intestinal en estos pacientes puede no llegar nunca a manifestarse clínicamente, considerándose así como una afectación intestinal subclínica, que se da hasta en el 60% de los pacientes con EspA [55].

Las artritis periféricas aparecen entre el 9-53% de pacientes con EI y pueden agruparse en dos tipos: tipo I o pauciarticular, que afecta a menos de 5 articulaciones, son autolimitadas y coinciden con los brotes de la EI; y el tipo II o poliarticular, que afecta a más de 5 articulaciones, son más persistentes en el tiempo e independientes de la actividad de la enfermedad intestinal.

En cuanto a la afectación axial en forma de sacroileítis aparece en el 1-26% de estos pacientes. Sin embargo, se sabe que existe un número no despreciable de ellos con EI que presentan una sacroileítis asintomática, por lo que este porcentaje podría aumentar hasta el 60% [53].

A.5.4. Manifestaciones cardíacas

Las manifestaciones cardíacas aparecen entre el 2-10% de los pacientes con EA en forma de insuficiencia aórtica, aortitis de la arteria aorta descendente, bloqueo atrio-ventricular (BAV) y bloqueo de rama [56,57]. La asociación de estas lesiones con la familia de las Espondiloartritis tiene que ver con la presencia del antígeno HLA-B27 y son más frecuentes en enfermos con largo tiempo de evolución de la enfermedad y con afectación de articulaciones periféricas [58,59].

Parece ser que alrededor del 30% de los pacientes con EA muestran lesiones aórticas subclínicas, siendo la insuficiencia aórtica la lesión clínica valvular más frecuente (entre el 2% y el 10% de enfermos con EA) [60]. En 1998, Roldan y colaboradores propusieron un posible mecanismo fisiopatológico de estas lesiones, en las que el proceso celular inflamatorio da lugar al desarrollo de una endarteritis alrededor de la raíz aórtica y la válvula, que se perpetúa gracias a la agregación plaquetaria, conduciendo así al engrosamiento de los tejidos. Esta inflamación de la íntima, a su vez, estimularía la hiperactividad de los fibroblastos dando lugar a la insuficiencia valvular aórtica [61]. Además de la insuficiencia aórtica, también se ha observado en ocasiones la presencia de insuficiencia mitral. Este hallazgo puede explicarse mediante dos mecanismos: por un lado, la fibrosis aórtica podría afectar por contigüidad a la válvula mitral, produciendo fibrosis de la misma. Por otro lado, podría explicarse por la presencia de doble lesión mitral (insuficiencia-estenosis) como consecuencia de la hipertrofia ventricular izquierda causada por la insuficiencia aórtica [62].

Sin embargo, la manifestación cardíaca más frecuente en estos pacientes es la alteración de la conducción (5-10% pacientes con EA), que generalmente precede a otras patologías cardíacas tales como la valvulopatía [63], siendo el BAV de primer grado el más prevalente. Esta alteración parece deberse a la afectación del sistema de conducción mediante el proceso inflamatorio, dando lugar al daño del septum interventricular y a una disfunción del nodo auriculo-ventricular [64].

A.6. Clasificación de las Espondiloartritis

La clasificación de las Espondiloartritis siempre ha sido un tema muy debatido por la comunidad científica dado que se trata de un grupo heterogéneo de enfermedades con características comunes. Sin embargo, es importante la diferenciación de cada uno de los subtipos ya que implica un manejo terapéutico diferente para cada uno de ellos [1].

En Reumatología, los sistemas de criterios diagnósticos o de clasificación se utilizan tanto para la investigación como para la práctica clínica diaria. Sin embargo, existen diferencias importantes entre ellos y deben conocerse previamente a su utilización [65]. Los criterios diagnósticos deben ser aplicados de forma individual en casos con alta sospecha clínica de Espondiloartritis para así permitir un diagnóstico precoz. Deben presentar una elevada sensibilidad y dependen de la prevalencia de la enfermedad. Por el contrario, los criterios de clasificación se deben aplicar en pacientes con un diagnóstico establecido de Espondiloartritis con el fin de diferenciar el fenotipo de la enfermedad (axial o periférica). Estos criterios deben ser altamente específicos y no dependen de la prevalencia de la enfermedad. Sin embargo, a día de hoy no existen criterios diagnósticos con alta validez en práctica clínica, por lo que los criterios de clasificación son los más frecuentemente utilizados, indistintamente, tanto para diagnosticar como para clasificar a estos pacientes.

A.6.1. Criterios de clasificación

En los años 1930, gracias a la aparición de la radiografía simple, se confirmó que las EA se inicia en las articulaciones sacroilíacas [4], siendo la sacroileítis el denominador común de las Espondiloartritis y el pilar fundamental en el que se basa su diagnóstico. Sin embargo, no fue hasta el año 1963 cuando se estandarizó la interpretación de la radiografía simple de sacroilíacas mediante un score acordado por el “Atlas of Standard Radiographs in Arthritis” y “New York Conference for Population Studies” [66,67]. Esta escala oscila entre 0-4, siendo: *grado 0* = normal; *grado 1* = sospecha de cambios óseos; *grado 2* = mínima anormalidad (pequeñas áreas con erosión o esclerosis, sin alteración en la anchura de la articulación); *grado 3* = anormalidad inequívoca (sacroileítis moderada o avanzada con uno o más de los siguientes hallazgos: erosiones, evidencia de esclerosis, ensanchamiento o estrechamiento de la articulación y/o anquilosis parcial); *grado 4* = anormalidad severa (anquilosis total de la articulación).

Esta gradación ha sido y sigue siendo la forma de cuantificación de la sacroileítis radiográfica más utilizada por parte de los reumatólogos en práctica clínica.

En los años 70 se propusieron los primeros criterios de clasificación para un subtipo concreto de Espondiloartritis, los criterios de Nueva York para la clasificación de la EA, con su posterior modificación en el año 1984 [68]. En ellos, la presencia de sacroileítis grado 2 bilateral o grado 3-4 unilateral en la radiografía simple de sacroiliacas es condición sine qua non para el diagnóstico de EA.

Table 8. Modified New York criteria for ankylosing spondylitis

A. Diagnosis
1. Clinical criteria
a) Low back pain and stiffness for more than 3 months which improves with exercise, but is not relieved by rest.
b) Limitation of motion of the lumbar spine in both the sagittal and frontal planes.
c) Limitation of chest expansion relative to normal values corrected for age and sex (23,24).
2. Radiologic criterion
Sacroiliitis grade ≥ 2 bilaterally or sacroiliitis grade 3-4 unilaterally.
B. Grading
1. Definite ankylosing spondylitis if the radiologic criterion is associated with at least 1 clinical criterion.
2. Probable ankylosing spondylitis if:
a) Three clinical criteria are present.
b) The radiologic criterion is present without any signs or symptoms satisfying the clinical criteria. (Other causes of sacroiliitis should be considered.)

Tabla 1. Criterios de Nueva York modificados. Tomado de van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. *Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum. 1984 Apr;27(4):361-8.*

Sin embargo, estos criterios pronto mostraron debilidades a la hora de ser utilizados en práctica clínica. En primer lugar, se centran exclusivamente en la afectación axial, sin evaluar la afectación de las articulaciones periféricas ni las manifestaciones extraarticulares [1]. En segundo lugar, la condición obligatoria de presentar una sacroileítis grado 2 propicia el retraso diagnóstico en un gran número de pacientes, dado que el intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y la aparición de una sacroileítis radiográfica puede llegar a ser de unos 7 años [69].

En 1990, Amor y colaboradores [70] propusieron los primeros criterios de clasificación aplicables a todo el grupo de las Espondiloartritis, basados en la suma de puntuaciones de 12 parámetros, cada uno con una puntuación de 1 a 3. Si la puntuación total alcanzaba los 6 puntos, el paciente podía ser diagnosticado de Espondiloartritis. Estos criterios incluyen manifestaciones periféricas y extraarticulares, de modo que un paciente puede ser clasificado como Espondiloartritis sin necesidad de presentar sacroileítis radiográfica. La sensibilidad y especificidad de estos criterios son de 90.8% y 96.2%, respectivamente.

Un año después se introdujeron los criterios del Grupo Europeo para el Estudio de las Espondiloartropatías (ESSG) [71], también diseñados para el conjunto de todas las Espondiloartritis, con una sensibilidad y especificidad del 83.5% y 95.2%, respectivamente. Se trata de unos criterios jerárquicos, con dos parámetros como puerta de entrada: la presencia dolor lumbar inflamatorio y/o la presencia de sinovitis asimétrica predominantemente en miembros inferiores. Si el enfermo cumple, al menos, un criterio de entrada y otro adicional, se acepta el diagnóstico de Espondiloartritis.

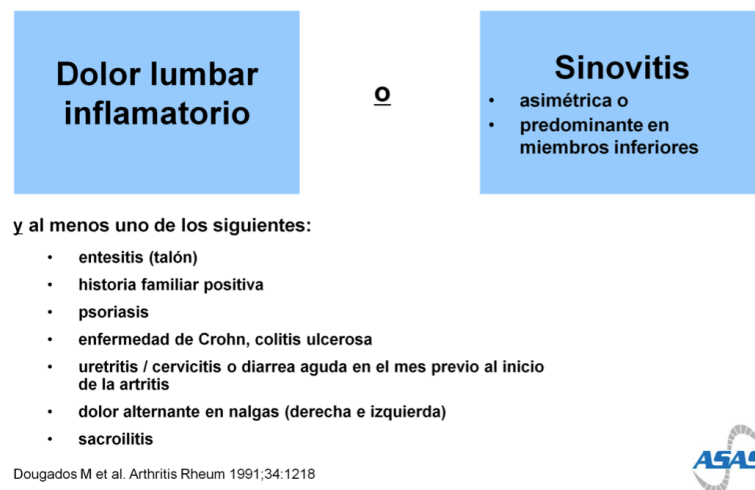


Figura 8. Criterios de clasificación de ESSG.

Sin embargo, la introducción de la Resonancia Magnética de articulaciones sacroilíacas (procedimiento diagnóstico capaz de detectar precozmente la sacroileítis) permitió la creación de unos nuevos criterios de clasificación que

reconocen a los enfermos en estadios cada vez más precoces. Esta tarea la llevó a cabo el grupo ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) [72], diferenciando dos grandes grupos de pacientes según la forma de presentación clínica: Espondiloartritis predominantemente axial y Espondiloartritis predominantemente periférica.

El primer grupo de criterios ASAS se centró en aquellos pacientes con síntomas axiales [73], proponiendo el término de “Espondiloartritis Axial” a todo el rango de afectación axial independientemente de la presencia de daño estructural [1]. Estos criterios presentan como condición sine qua non la presencia de dolor lumbar de más de 3 meses de evolución con inicio antes de los 45 años de edad. Si esta condición se cumple, es obligatorio que el paciente presente: a) o bien el antígeno HLA-B27 positivo más dos, como mínimo, de las 11 características de las EspA (especificadas en la figura 7); b) o bien sacroileítis objetivada en prueba de imagen (ya sea radiografía simple o resonancia magnética) más una, como mínimo, de las características de las EspA. Estos criterios presentan una sensibilidad del 82.9% y una especificidad del 84.4%. Son utilizados tanto para la clasificación como para el diagnóstico de las EspA axiales, ya que actualmente no se disponen de otros criterios diagnósticos validados.

Dos años más tarde se publicó el segundo grupo de criterios propuestos por ASAS enfocado para pacientes sin síntomas axiales pero con afectación periférica (por ejemplo, artritis, dactilitis o entesitis) [74]. Según estos criterios, un paciente puede ser clasificado de Espondiloartritis periférica si presenta, como criterio de entrada, artritis o dactilitis o entesitis, más una o dos características de las EspA. La sensibilidad y la especificidad de estos criterios es del 78.0% y 82.2%, respectivamente.

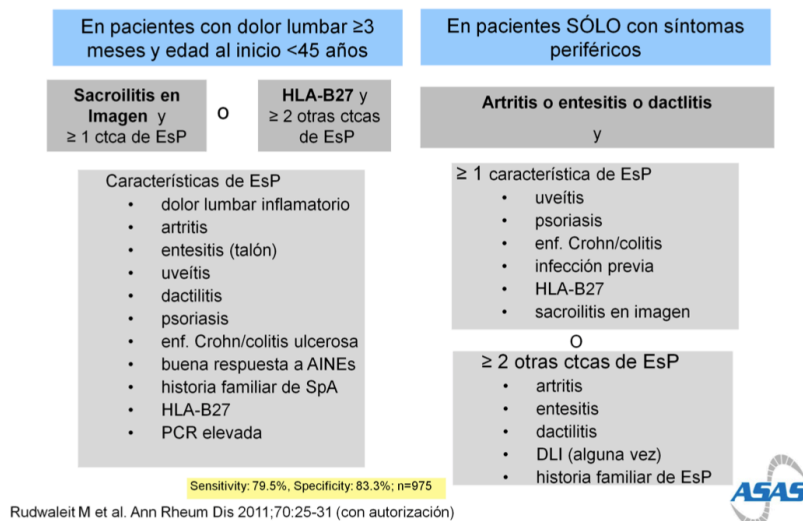


Figura 9. Criterios ASAS para la clasificación de Espondiloartritis Axial y Periférica

A.6.2. Subtipos de Espondiloartritis

Una de las aportaciones de los criterios ESSG fue la posibilidad de clasificación en varios subtipos según los rasgos clínicos. Estos subtipos son: EA, Espondiloartritis asociada a Psoriasis, Espondiloartritis asociada a Enfermedad Inflamatoria Intestinal y ARe. Además, estos criterios diferencian específicamente un subtipo de pacientes que, sin tener diagnóstico definitivo de ninguna de las entidades de este grupo, presentan rasgos clínicos propios de las Espondiloartritis: constituyen el subtipo de las Espondiloartritis Indiferenciadas.

Una última categoría, no reflejada en los criterios de ESSG, es la de la Espondiloartritis Juvenil. Se trata de una artritis oligoarticular de inicio en la infancia y asociada al HLA-B27 positivo.

Espondilitis Anquilosante

La Espondilitis Anquilosante (EA) es el prototipo clásico de las Espondiloartritis. Su característica primordial es la presencia de sacroileítis en la radiografía simple de sacroiliacas, siendo imprescindible el cumplimiento de los criterios de Nueva York modificados para su diagnóstico [68]. Aparece con más frecuencia en hombres que

en mujeres, con una proporción 3:1, y su prevalencia oscila entre el 0.1% y el 1.4%, existiendo una correlación con la frecuencia del antígeno HLA-B27 en la población general [75]. Su asociación con el HLA-B27 es la más significativa de entre los subtipos de Espondiloartritis, hallándose hasta en un 90% en la EA frente al 30% en las EspA asociadas a Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

La forma de inicio más frecuente es la lumbalgia inflamatoria con rigidez matutina, normalmente en pacientes menores de 45 años. El cuadro clínico se caracteriza por la presencia de un síndrome pélvico o axial, en el que aparece un dolor en el tercio superior de la nalga que se irradia por la cara posterior del muslo hasta la rodilla, pudiendo alternarse de izquierda a derecha y viceversa. Este dolor suele presentarse en la segunda mitad de la noche, mejorando con el movimiento y con la toma de AINEs. Además del síndrome pélvico, en estos pacientes puede manifestarse el síndrome articular periférico, caracterizado por la presencia de oligoartritis periférica, localizada sobre todo en miembros inferiores y generalmente asimétrica. Finalmente, entre las manifestaciones extraarticulares presentes en pacientes con EA, la más prevalente es la uveítis, con una frecuencia del 25% [76].

La EA suele evolucionar en forma de brotes de lumbalgia inflamatoria asociada a rigidez, que pueden persistir durante décadas. En la mayoría de los afectados, la enfermedad se limita a la columna lumbar; sin embargo, en un pequeño porcentaje, la enfermedad es grave y da lugar a la anquilosis completa de la columna vertebral. En estas formas graves, además de la sacroileítis radiográfica, a nivel raquídeo es característica la presencia de osificaciones de las fibras externas del anillo fibroso formando puentes óseos intervertebrales, llamados sindesmofitos. Estos sindesmofitos, si se extienden a lo largo del raquis, ofrecen la clásica imagen en “caña de bambú”.

Espondiloartritis asociada a Psoriasis

En 1973, Moll y Wright describieron los cinco subtipos clínicos de presentación APso: forma oligoarticular, poliarticular, subtipo distal (por afectación de las articulaciones interfalángicas distales –IFD– de las manos), artritis mutilante y forma

axial [77]. Esta última es la más difícil de diferenciar de la Espondiloartritis asociada a Psoriasis ya que, como se comentó anteriormente, hasta una cuarta parte de ellas comparten criterios ASAS para Espondiloartritis y criterios CASPAR para APso [50,78].

Las diferencias fundamentales entre la APso con afectación axial y la EA es que esta última comienza típicamente en la segunda o tercera década de la vida, mientras que la APso lo hace en la cuarta. Además, la APso suele mostrar un curso más leve que la EA, siendo el dolor lumbar menos severo y menor la aparición de sacroileítis grado IV. A veces, incluso, en pacientes con APso aparece sacroileítis asintomática, que se detecta de forma casual en radiografías rutinarias. Ésta suele ser asimétrica en la APso, con distribución asimétrica de sindesmofitos en la columna lumbar [51].

Sin embargo, la forma de presentación más frecuente de la APso es el subtipo oligoarticular, afectando a menos de 5 articulaciones de forma típicamente asimétrica. La forma poliarticular compromete a 5 o más articulaciones de forma simétrica, y clínicamente recuerda a la AR. En el 30-50% de pacientes con APso se ha observado la presencia de dactilitis, siendo más frecuente en el 3º Y 4º dedo del pie. La aparición de dactilitis en estos pacientes se asocia a severidad e indica mal pronóstico a largo plazo.

La tasa de incidencia media de APso es de unos 6 casos por 100.000 habitantes, y alrededor del 30% de los enfermos de Psoriasis desarrollarán en algún momento APso [5].

En los últimos años ha cobrado gran importancia la evaluación del Riesgo Cardiovascular (RCV) en estos pacientes, ya que se ha observado un exceso de eventos cardiovasculares relacionados tanto con una mayor prevalencia de Factores de RCV clásicos (diabetes tipo II, hipertensión, dislipemia, obesidad) como con la carga inflamatoria.

Espondiloartritis asociada a Enfermedad Inflamatoria Intestinal

La afectación articular es la manifestación extraintestinal más frecuente en la EII con una prevalencia entre el 2 y el 50%.

Las artritis periféricas aparecen entre el 9-53% mientras que la afectación en forma de Espondiloartritis axial aparece entre el 1% y el 26% de los enfermos de EII [53]. En estos casos, el curso de la enfermedad reumática es independiente al de la enteropatía, por lo que es necesario la administración de tratamientos específicos para cada patología.

La artritis o los síntomas axiales pueden preceder a los síntomas gastrointestinales durante largos períodos de tiempo, por lo que en muchas ocasiones estos casos pueden ser considerados como una Espondiloartritis Indiferenciada hasta que la EII se manifiesta [55].

Artritis Reactiva

Clásicamente la Artritis Reactiva (ARe) se ha catalogado como un subtipo dentro del grupo de las Espondiloartritis, ya que comparte características clínicas como el dolor lumbar inflamatorio, oligoartritis y síntomas extraarticulares.

Originalmente, se definió como una artritis que se inicia durante o tras una infección en cualquier parte del cuerpo, sin que exista invasión de la articulación por parte de los microorganismos. Sin embargo, en 1999, Braun et al. propusieron que el término ARe solo podría ser utilizado si el cuadro clínico y el microorganismo implicado se asocian al antígeno HLA-B27 y a las Espondiloartritis. Así, el resto de artritis asociadas a infecciones se denominarían “artritis asociada a infección” [79,80].

Los microorganismos involucrados en la ARe suelen ser bacterias Gram negativas y el foco primario de infección suele ser la mucosa entérica (*Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella* y *Campilobacter jejuni*) o urogenital (*Chlamydia trachomatis*) [81].

La incidencia de este subtipo de Espondiloartritis es del 1-30/100.000 habitantes, siendo el foco entérico y urogenital igual de frecuente. Sin embargo, evaluar su epidemiología es muy difícil ya que en muchos casos la infección pasa desapercibida o no se puede determinar su relación con el proceso reumático. De entre el total de pacientes, alrededor del 60-80% son HLA-B27 positivos, asociándose éste a mayor severidad y frecuencia de manifestaciones extraarticulares.

Los síntomas suelen aparecer entre 1 y 6 semanas tras el inicio de la infección (usualmente una gastroenteritis o uretritis), aunque en el 10-25% de los casos esta infección puede ser asintomática. El cuadro clínico se caracteriza por una oligoartritis de grandes articulaciones, con predominio en miembros inferiores. También puede aparecer dactilitis y manifestaciones extraarticulares (como puede ser iritis, eritema nodoso, queratodermia blenorragica y balanitis).

En cuanto al pronóstico, aquellos casos en los que la artritis ha sido desencadenada por uretritis, parecen ser más propensos a episodios recurrentes de artritis. Además, el desarrollo de formas axiales es más frecuente en estos pacientes frente a aquellos con ARE desencadenada por infección entérica [79].

Espondiloartritis Indiferenciada

Este término se acuña para aquellos pacientes que cumplen criterios de Espondiloartritis, pero que no pueden catalogarse en ninguno de los subtipos anteriormente descritos. Suelen ser predominantemente periféricas, y en ocasiones se acompañan de entesitis o dactilitis. Sin embargo, no se asocian a Psoriasis, EII ni infección previa.

Espondiloartritis Juvenil

Esta forma de Espondiloartritis se inicia, en la mayoría de los casos, en niños entre 8-12 años como un síndrome articular periférico: oligoartritis periférica, sobre todo en miembros inferiores (cadera, rodilla, tobillo y metatarsofalángicas) y generalmente asimétrica. Clínicamente es parecida a la Espondiloartritis del adulto, aunque existen algunas diferencias: en estos casos, la artritis de inicio suele afectar

a la rodilla, tobillo y/o tarso, y la dactilitis es poco frecuente. Este cuadro clínico frecuentemente cambia a lo largo del tiempo, de manera que en la edad adulta los síntomas suelen ser axiales y aparecer manifestaciones extraarticulares [37].

A.6.3. Fenotipos de las Espondiloartritis

La publicación de los criterios de clasificación ASAS dio lugar a la división de las Espondiloartritis en dos grandes grupos atendiendo a su manifestación clínica: Espondiloartritis predominantemente Axiales y Espondiloartritis predominantemente periféricas.

Forma Axial

La publicación de los criterios ASAS para la clasificación de las Espondiloartritis supuso la definición de un nuevo concepto de enfermedad y su división en dos grandes entidades: Espondiloartritis predominantemente axial y Espondiloartritis predominantemente periférica. El término de EspA axial engloba a todos aquellos pacientes que cumplen los criterios ASAS para este tipo de Espondiloartritis, independientemente de la presencia de sacroileítis, y se debe utilizar tanto para el diagnóstico como para la clasificación de la enfermedad.

La inclusión de la RNM en los criterios ASAS, permitió la aparición de un nuevo concepto llamado *EspA axial no radiográfica*, que corresponde a la fase inflamatoria precoz en la que no hay daño estructural de las articulaciones sacroilíacas. Por otro lado, se denominó *EspA axial radiográfica* a aquellas formas clínicas en las que el daño estructural es visible en radiografía simple, que correspondería con las fases tardías de la enfermedad [4].

Aún no está claro si la EspA axial no radiográfica y la EA conforman una misma entidad que varía a lo largo del tiempo, o si la EspA axial no radiográfica debe ser considerada como una entidad diferente [82]. Esto responde al hecho de que los pacientes con EspA Axial no radiográfica configuran un grupo muy heterogéneo en el que pueden estar incluidas EspA psoriásica, EspA asociada a EII o EspA

indiferenciada. Un dato a favor de la idea de que las EspA axiales no radiográficas constituyen una entidad diferente es el hecho de que una gran parte de estos enfermos nunca evolucionan hacia una sacroileítis radiográfica. En 2016, Wang y colaboradores realizaron un estudio en el que siguieron de forma prospectiva durante 15 años a 83 afectados de Espondiloartritis Axial, de los cuales sólo el 26% mostraron sacroileítis radiográfica al final del estudio [83]. Sin embargo, existe un perfil de paciente que es más frecuente entre aquellos clasificados como EspA axial no radiográfica, se trata del hecho de que una gran proporción la constituyen mujeres con bajos niveles de marcadores de actividad, frente a aquellos diagnosticados de EA [82].

Este nuevo concepto de EspA axial no radiográfica representa un paso hacia delante en la identificación de los pacientes con EspA de una forma temprana. Probablemente, la contribución más importante de este concepto es llevarnos a confirmar si un tratamiento precoz en estos pacientes puede cambiar el curso de la enfermedad o incluso alcanzar la remisión [84].

Forma Periférica

La artritis periférica, la entesitis y la dactilitis pueden ser las manifestaciones clínicas predominantes de la Espondiloartritis, de manera que la afectación axial puede estar ausente o tener un papel secundario [82].

El prototipo clásico de Espondiloartritis Periférica es la APso, que se expresa en el 96% de los casos como una artritis periférica [51].

Forma mixta

Este término no está reconocido oficialmente por la comunidad científica. Sin embargo, en práctica clínica diaria se utiliza en aquellos pacientes que cumplen tanto criterios de clasificación para Espondiloartritis axial como para Espondiloartritis periférica. Por tanto, se deduce que son enfermos que presentan afectación axial (ya sea radiográfica o no) y alguna otra manifestación periférica, ya sea artritis, entesitis o dactilitis.

A.7. Evaluación de la enfermedad

La Espondiloartritis es una enfermedad crónica que cursa en forma de brotes, por lo que es necesaria una evaluación permanente y sistemática a lo largo del tiempo para detectar periodos de reagudización o de remisión, y así realizar un manejo del tratamiento adaptado a las necesidades del paciente. En ellos, no sólo es necesario ponderar marcadores biológicos o de imagen, sino que también es preciso valorar otros aspectos que, de forma indirecta, pueden verse afectados por el estado físico e incapacitante del enfermo, tales como la calidad de vida o el estatus mental.

Los cinco puntos clave que son necesarios evaluar en cada paciente, y que aportarán una valoración de la patología y del estado de salud, son: actividad de la enfermedad, movilidad, funcionalidad, daño estructural y calidad de vida.

A.7.1. Actividad de la enfermedad

La actividad de la enfermedad hace referencia al grado de inflamación causado por la misma. Esta inflamación no se puede medir de manera directa, pero sí de forma indirecta mediante diferentes herramientas, como son marcadores biológicos, cuestionarios reportados por el paciente y técnicas de imagen.

BASDAI

El “Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index” (BASDAI) [85] es un cuestionario cumplimentado por el paciente (PROs – Patient reported outcomes) que aporta información no solo acerca de la actividad de la enfermedad, sino también acerca de un amplio espectro de ella, debido a que está formado por preguntas referentes a diferentes ámbitos: severidad de la fatiga, dolor articular espinal y periférico, sensibilidad de partes blandas y rigidez matutina.

Se compone de 10 items, cada uno de ellos en forma de escala visual análoga (EVA), gradadas de 0 a 10, siendo el valor 0 la mínima puntuación y 10 la máxima. La puntuación final del BASDAI oscila entre 0 y 10.

Se trata del cuestionario más usado en práctica clínica diaria y se considera que la enfermedad está activa cuando supera la puntuación de 4.

Escalas visuales análogas (EVA)

Las escalas visuales análogas (EVAs) son herramientas que se utilizan para evaluar en cada enfermo cuestiones subjetivas como son el dolor o la percepción global de la enfermedad. Se trata de una escala del 0 al 10 con la que el paciente responde a una pregunta formulada por el Reumatólogo, siendo 0 la mínima puntuación y 10 la máxima.

Sin embargo, estas escalas también pueden ser empleadas por el médico para aportar su opinión acerca del estado de la enfermedad.

En pacientes con Espondiloartritis, las más frecuentes son la *EVA para dolor vertebral nocturno*, para *dolor vertebral en la última semana* y *EVA sobre valoración global de la actividad de la enfermedad*. Una de las más utilizadas por el facultativo es la *EVA global del médico sobre la actividad de la enfermedad*.

Reactantes de fase aguda

Se trata de marcadores detectados en sangre que aportan información acerca del grado de inflamación existente en alguna parte del organismo. Sin embargo, estos marcadores pueden verse alterados también por otras patologías como las infecciones. Es por ello que tienen baja especificidad y sensibilidad en enfermedades reumáticas, aunque se recomienda su uso y están incluidos en los criterios de clasificación.

En la evaluación de las Espondiloartritis son de interés dos reactantes:

Velocidad de sedimentación globular (VSG): Los valores normales se encuentran por debajo de 25 mm/h en las mujeres y <15 mm/h en los varones, aunque una VSG normal no excluye inflamación.

Proteína C reactiva: Suele aumentar rápidamente en procesos inflamatorios y su descenso se correlaciona con el cese de la inflamación, por lo que resulta útil a la hora de monitorizar la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Se considera una PCR alta cuando supera los 5 mg/dl (aunque depende de cada laboratorio).

ASDAS

El índice ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) consiste en una fórmula matemática en la que se incluyen variables que reflejan dominios de actividad de la enfermedad que se consideran importantes. Este índice, formado por cuatro ítems del BASDAI y niveles de reactantes de fase aguda, es más sensible al cambio, más objetivo y más discriminativo a la hora de evaluar a los pacientes [86].

El score se calcula en base a la puntuación aportada por el paciente sobre el dolor raquídeo, sobre la valoración global de la enfermedad, dolor articular y el nivel de PCR o, en su defecto, VSG.

A.7.2. Movilidad

Las Espondiloartritis, y más concretamente la EA, pueden evolucionar a anquilosis a nivel raquídeo dando lugar a una limitación progresiva de la movilidad torácica y cervical. Esta reducción del rango de movimiento es considerada por algunos autores como un signo de gravedad, por lo que la monitorización de la movilidad en estos pacientes es imprescindible en práctica clínica.

Una de las herramientas clásicas para evaluar la movilidad es el BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) que combina cuatro medidas espinales (flexión lumbar lateral, test de Schöber modificado, rotaciones cervicales y distancia

trago-pared) y una de caderas (distancia intermaleolar), estableciendo una puntuación de 0 a 10 [87].

Sin embargo, estas mediciones son muy poco precisas debido a que se realizan de forma manual y están sujetas a una gran variabilidad intra e interobservador. Por este motivo, en los últimos años se están desarrollando nuevos sistemas automáticos de medición del movimiento que sean objetivos y útiles para su monitorización. Un ejemplo es el UCOTrack™, basado en la captura de medidas cinemáticas mediante la colocación de unos sensores en el cuerpo del paciente [88], que aporta un índice de movilidad objetivo llamado UCOASMI (University of Cordoba Ankylosing Spondylitis Metrology Index).

A.7.3. Funcionalidad

Se mide mediante el BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Functional Index) y valora, mediante una escala horizontal gradada de 0 a 10, la dificultad con la que el paciente realiza diferentes actividades cotidianas [89].

La funcionalidad es considerada por muchos autores como uno de los principales condicionantes en el deterioro de la calidad de vida [90], ya que es uno de los síntomas que más influye de forma negativa en la realización de las actividades básicas de la vida diaria (como vestirse o asearse) y en la pérdida de autonomía.

A.7.4. Daño estructural

El daño estructural en las Espondiloartritis se refiere a la aparición de erosiones óseas y sindesmofitos en la columna vertebral a lo largo del tiempo. Para valorar el daño estructural, clásicamente se ha utilizado el BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index), que se basa en la evaluación de las articulaciones sacroilíacas mediante los criterios de Nueva York modificados y, a nivel lumbar y cervical,

mediante una puntuación que va de 0 a 4 según los hallazgos radiológicos: normal, sospechoso, leve, moderado y grave [91].

Sin embargo, en el año 2005 se validó un nuevo score radiológico para valorar el daño estructural en la EA, llamado mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score) [92]. Esta escala puntúa de 0 a 3 cada una de las vértebras comprendidas entre el borde inferior de la duodécima torácica y el borde superior del sacro, según los hallazgos: 0 = no anormalidad, 1 = erosión, esclerosis o cuadratura, 2 = sindesmofito y 3 = puente óseo completo. Este nuevo sistema de puntuación es útil en investigación clínica; sin embargo, no está clara aún su utilidad en práctica clínica.

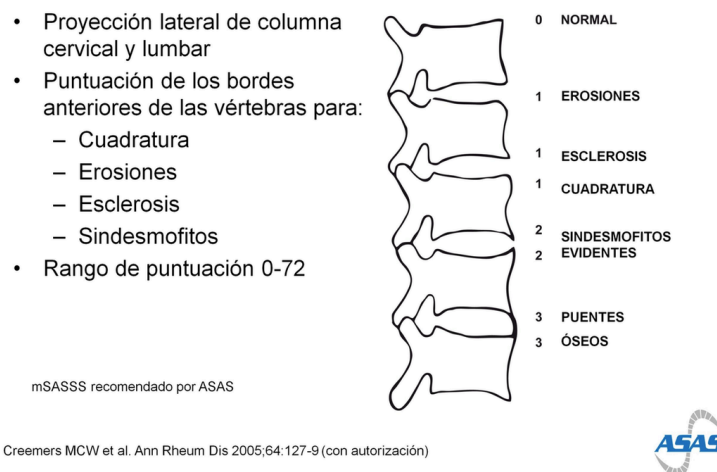


Figura 10. Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score (mSASSS)

A.7.5. Calidad de vida

La calidad de vida es un concepto difícil de definir y de cuantificar debido a que se compone de factores emocionales, sociales y de salud. En los pacientes con Espondiloartritis, el deterioro de la calidad de vida es frecuente ya que no solo tiene que ver con el deterioro de la movilidad y funcionalidad, sino también con la percepción negativa sobre su situación emocional, laboral y social.

El único método que existe para evaluar esta categoría es mediante los cuestionarios reportados por el paciente. Uno de ellos es el ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire) [93], que formula preguntas sobre la percepción subjetiva del estado de salud físico y mental, obteniendo una puntuación de 0 a 18.

Otro de los cuestionarios validados para tal cometido es el SF-12, diseñado como versión reducida del SF-36, uno de los instrumentos más utilizados para medir la calidad de vida relacionada con la salud. Se compone de 12 ítems con opciones de respuesta de 3 a 5 puntos, y resume 8 dimensiones: función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental. A partir de estas cuestiones, se pueden calcular el componente sumario físico (CSF) y mental (CSM) [94].

A.8. Tratamiento

El tratamiento en las Espondiloartritis tiene como objetivo reducir los brotes de la enfermedad evitando el dolor y la incapacidad física, así como impedir el deterioro funcional del paciente. Para ello, se utilizan no sólo medidas farmacológicas, sino también el ejercicio físico supervisado, que aporta importantes beneficios en la movilidad espinal y función física [95].

El tratamiento farmacológico se basa fundamentalmente en el uso de AINEs y terapia bloqueante del TNF α , aunque los DMARDs (disease-modifying anti-rheumatic drugs) pueden utilizarse en algunos casos concretos.

A.8.1. AINEs

Constituyen el pilar fundamental del tratamiento de la Espondiloartritis, reduciendo en 48-72h el dolor lumbar y la rigidez [1]. Además, el hecho de que el

dolor lumbar tenga buena respuesta a estos fármacos resulta indicativo de Espondiloartritis y se utiliza como ítem dentro de los criterios de clasificación [4].

Los AINEs pueden ser administrados a demanda en períodos de brotes o de forma continua. Sin embargo, los efectos terapéuticos no son los mismos con cada pauta de tratamiento, ya que se ha demostrado que tomarlos de forma continua al menos durante 2 años reduce la progresión radiográfica en la columna vertebral, cosa que no ha demostrado ningún otro fármaco hasta ahora [96]. Estos hallazgos harían pensar en la idoneidad de mantener de forma continua el tratamiento con AINEs; sin embargo, éste no está exento de riesgos ya que se trata de fármacos gastrolesivos y con efectos negativos a nivel cardiovascular.

A.8.2. DMARDs (disease-modifying anti-rheumatic drugs)

Los DMARDs como el metotrexato, sulfasalazina o leflunomida, clásicamente se han utilizado en la AR demostrando reducción del daño radiográfico. Sin embargo, no han demostrado eficacia en Espondiloartritis Axial ni en entesitis, donde el único tratamiento eficaz lo componen los AINEs y los bloqueadores del TNF α [97]. En casos de artritis periférica y otras manifestaciones extraarticulares como Psoriasis, uveítis e EII, sí se han visto algunos resultados beneficiosos con el uso de DMARDs, aunque la evidencia es limitada. La Sulfasalazina es el único fármaco de este grupo que se contempla en las últimas recomendaciones para el manejo de las Espondiloartritis Axiales en caso de artritis periférica [98].

A.8.3. Bloqueadores del TNF α

Los bloqueadores del TNF α (Infliximab, Adalimumab, Etarnept, Golimumab y Certolizumab) se vienen utilizando desde hace más de 15 años en el tratamiento de la EA; primeramente, se aprobó para pacientes con sacroileítis radiográfica y posteriormente se amplió la indicación a pacientes con Espondiloartritis axial no

radiográfica (excepto para Infliximab) [99]. Son el siguiente escalón terapéutico tras los AINEs, y se suelen utilizar cuando no hay respuesta a éstos.

Estos fármacos no solo mejoran los síntomas axiales (como la movilidad espinal, el dolor y el edema de médula ósea valorado mediante RMN), sino que son efectivos sobre otras manifestaciones tales como artritis, Psoriasis, entesitis, uveítis e EII [1].

Se ha visto que en aquellos casos de corto tiempo de evolución de la enfermedad, PCR elevada y HLA-B27 positivo, hay una mejor respuesta a la terapia con anti-TNF α , independientemente de si se trata de una forma radiográfica o no radiográfica [100].

Todavía no está claro el efecto de estos fármacos sobre la progresión radiográfica. Los estudios realizados hasta ahora no muestran inhibición del daño estructural, si bien es cierto que en estas investigaciones se han realizado en un corto período de seguimiento [101].

A.8.4. Bloqueadores de la IL-17

En las últimas recomendaciones para el manejo de la Espondiloartritis Axial, se incluyeron por primera vez un nuevo grupo de fármacos que actúan sobre una diana terapéutica diferente al TNF α : los bloqueadores de la IL-17. Como se comentó anteriormente, la IL-17 es una de las responsables de la inflamación y la resorción ósea en la columna vertebral junto con el TNF.

Este fármaco ha demostrado mejorar los signos y síntomas en pacientes con EA comparado con placebo [102], así como en pacientes en los que la terapia anti-TNF α ha sido inefectiva [103].

B. COMORBILIDADES

B.1. Concepto

Por comorbilidades se entienden aquellas manifestaciones clínicas que aparecen como consecuencia de la actividad inflamatoria persistente y/o del tratamiento utilizado, es decir, no están etiopatogénicamente relacionados con la enfermedad reumática [41].

Las comorbilidades son muy frecuentes en pacientes con enfermedades reumáticas, sobre todo en AR, Espondiloartritis, Enfermedades del Tejido Conectivo y artropatías microcristalinas, ocasionando un importante impacto en el pronóstico de la enfermedad, en marcadores de salud y en la discapacidad [104]. Por todo ello, en 2016 el grupo EULAR [105] manifestó la importancia de la evaluación de las comorbilidades en pacientes reumáticos debido a tres razones: la primera es que estas comorbilidades son más frecuentes en las enfermedades reumáticas que en la población general, lo cual puede explicarse por el estatus inflamatorio permanente y por los tratamientos utilizados de forma crónica. En segundo lugar, en algunas ocasiones, estos enfermos no reciben programas de screening y servicios de prevención de otras enfermedades en comparación con el resto de población, posiblemente debido a que toda su atención, se centra en la patología reumática sin que ningún facultativo asuma el manejo global del paciente. Por último, otra de las razones que expone el grupo EULAR es que las comorbilidades pueden tener un impacto en numerosos índices de salud.

Las enfermedades Cardiovasculares y el aumento del Riesgo cardiovascular (RCV) son una de las principales comorbilidades en pacientes con enfermedades reumáticas. De hecho, se ha visto un aumento de la frecuencia de síndrome metabólico en pacientes con AR, APso y gota [106].

Otra comorbilidad frecuente en estos enfermos es la osteoporosis y la deficiencia de Vitamina D, causada, en gran medida, por el tratamiento glucocorticoideo crónico

[107], así como la Insuficiencia renal crónica producida, en su mayor parte, por el uso prolongado de AINEs y fármacos nefrotóxicos.

Por último, destacar que en los últimos años se está empezando a considerar la fatiga, no como un síntoma de la enfermedad, sino como un síndrome asociado a ésta, ya que constituye un conjunto de signos y síntomas que pueden aparecer como consecuencia de diversos factores tales como la propia actividad de la enfermedad, el tratamiento recibido o el estatus emocional del paciente [108,109].

Existen otras muchas comorbilidades que se están estudiando actualmente en pacientes con enfermedades reumáticas, como son la incidencia de tumores, infecciones o alteraciones gastrointestinales. En esta línea, el estudio que aquí presentamos se centra en la fatiga como posible candidata a ser identificada como comorbilidad o síndrome asociado a la propia naturaleza de la enfermedad, y en la enfermedad cardiovascular en pacientes con Espondiloartritis.

B.2. Fatiga en las Espondiloartritis

B.2.1. Concepto

La fatiga se define como una sensación subjetiva de cansancio generalizado junto con la participación de un estado psicológico anormal [109]. En individuos sanos es temporal, autolimitada y suele existir algún claro evento desencadenante. Sin embargo, en enfermos reumáticos, la fatiga puede ser continua y persistente a pesar de un apropiado descanso, sin que exista relación con el esfuerzo [110]. En estos últimos, además, la fatiga tiene un mayor impacto negativo en la calidad de vida asociada a la salud (health-related quality of life –HRQoL-) [111].

En pacientes con Espondiloartritis constituye uno de los síntomas más importantes junto con el dolor y la rigidez. Para hacerse una idea de su magnitud, se estima que su prevalencia es del 50-65% en estos enfermos [112,113]. Además, la fatiga se considera como un marcador de la Espondiloartritis axial y está incluida

como ítem en el cuestionario BASDAI para la evaluación de la actividad de la enfermedad [85].

Debido a su multicausalidad y a la variedad de signos y síntomas de los que se compone, la fatiga se está comenzando a considerar como un síndrome asociado a la enfermedad. Por tanto, en este trabajo se plantea este síndrome como posible candidato a ser identificado como comorbilidad.

B.2.2. Evaluación de la fatiga

El problema para evaluar la fatiga es la ausencia de un marcador objetivo consistentemente asociado a ella [108]. A día de hoy se están utilizando diferentes escalas:

- **Multidimensional Fatigue Inventory (MFI):** se trata de un cuestionario aportado por el paciente compuesto por 20 ítems y diseñado para medir la fatiga, que abarca cinco dimensiones: fatiga general, fatiga física, fatiga mental, motivación reducida y actividad reducida. Las propiedades psicométricas de este cuestionario han sido validadas en diferentes patologías, así como en sujetos sanos. Sin embargo, no está validado en pacientes con Espondiloartritis ni se ha traducido al castellano [114, 115].
- **Escala visual análoga para la fatiga:** consiste en una línea horizontal gradada del 0 al 10 con dos descripciones opuestas en cada extremo, con la que se responde a una pregunta concreta relacionada con la fatiga, normalmente en cuanto a su intensidad [116].
- **Primer ítem del cuestionario BASDAI:** se trata de una escala visual análoga enumerada del 0 al 10 con la que el paciente responde a la pregunta “¿Cuánta fatiga o cansancio ha tenido usted en la última semana?”. Mediante este ítem el médico puede hacerse una idea de la intensidad de la fatiga que padece el enfermo. Este ha sido y sigue siendo uno de los métodos más utilizados para evaluar este síntoma [117,118].

En 2002, van Tubergen y colaboradores concluyeron que el primer ítem del BASDAI y el MIF tenían propiedades similares en cuanto a la reproducibilidad y capacidad de respuesta. Sin embargo, el primero tiene una ventaja y un inconveniente: por un lado, al ser una única pregunta, es más fácil de completar para el paciente; por otro lado, este hecho hace que se pierda mucha información acerca del tipo de fatiga, así como que no tenga en cuenta las fluctuaciones y factores asociados ésta [112].

- **Functional Assessment Chronic Illness Therapy (Fatigue) (FACIT-F):** Se trata de un cuestionario desarrollado en 1997 para evaluar la fatiga en patologías oncológicas, que posteriormente se validó y aplicó en pacientes reumáticos. Consiste en 13 preguntas con 5 respuestas cada una, que abarca cuatro dimensiones: fatiga física, fatiga funcional, fatiga emocional y consecuencias sociales de ésta. El score total contiene una puntuación del 0 al 52, en el que una alta puntuación refleja un bajo nivel de fatiga [119].

B.2.3. Factores asociados

En 2013, Davies y colaboradores publicaron un estudio cualitativo en el que participaron enfermos con EA como grupo focal, a los que se les hicieron diversas preguntas acerca de la fatiga y la percepción de este síntoma [120]. Estos afirmaron presentar fatiga diariamente, aunque no podían diferenciar si este síntoma era un componente propio e intrínseco de la enfermedad, o si era el resultado de alteraciones en el sueño y en el descanso debido al dolor crónico diario. Sin embargo, reportaron algunos elementos que ellos consideraban que influían o exacerbaban este síntoma, como la falta de sueño, la edad, el dolor nocturno, ánimo decaído o efectos secundarios de la medicación. De entre estos elementos, más del 50% de los pacientes consideran que el dolor y la rigidez son los principales causantes de la fatiga.

La relación entre fatiga y dolor se ha estudiado en profundidad en pacientes con AR [121]. Una posible explicación de esta asociación es que el enfermo, para combatir el dolor, necesita un gran esfuerzo mental y físico; a su vez, se necesita mayor energía física para desarrollar, de una manera menos dolorosa, las actividades de la vida diaria. Si a esto se suma un mal descanso nocturno producido por el dolor, aparece la consiguiente fatiga diurna [112].

Los últimos estudios proponen que, aparte de los factores antes mencionados, también influyen algunos factores sociodemográficos, entre los que se encuentra el género. Según estos datos, las mujeres puntúan más alto que los hombres cuando se les pregunta sobre este síntoma, aunque lo hacen tanto aquellas que tienen Espondiloartritis establecida como aquellas que no padecen enfermedad reumática [118]. Sin embargo, existen datos sólidos para pensar que la fatiga también se relaciona con la actividad de la enfermedad, ya que la mayoría de estudios obtienen una relación directa entre ésta y los marcadores inflamatorios. Una posible explicación es que aquellos pacientes con enfermedad activa pueden presentar más dolor, más despertar nocturno y peor descanso. No obstante, la fatiga no se debe considerar como un marcador de actividad de la enfermedad debido, precisamente, a su multicausalidad.

Por último, otro de los factores que se relaciona con este síntoma es la depresión o el estatus mental, aunque aún no queda claro si la fatiga es consecuencia del bajo estado de ánimo, o viceversa. Numerosos estudios demuestran que aquellos pacientes con Espondiloartritis que presentan alto nivel de fatiga obtienen puntuaciones anormales en cuestionarios relacionados con el estado de ánimo [122].

B.2.4. Impacto

La fatiga es uno de los síntomas con más impacto a nivel laboral, económico y en la calidad de vida, ya que es causa de depresión y baja laboral, entre otros efectos.

Recientemente, Espahbodi y colaboradores han publicado un trabajo en el que evalúan el absentismo laboral y el deterioro de la actividad diaria en enfermos con EspA mediante el “Work Productivity and Impairment questionnaire (WPAI)”. Concluyen que la pérdida de productividad y el deterioro en el trabajo se asocian fuertemente a la fatiga, y recomiendan la necesidad de estudiar más profundamente este síntoma para mejorar la calidad de vida y optimizar el trabajo [123].

En pacientes con APso, se ha observado que la productividad laboral se reduce hasta en un 6.7% y ésta se asocia de forma directa a la presencia de fatiga [124].

B.3. Enfermedad Cardiovascular en Espondiloartritis

La patología cardiovascular es un problema frecuente en enfermedades reumáticas sistémicas que cada vez está cobrando más importancia dentro del abordaje global del paciente debido a su elevada morbi-mortalidad. El aumento de riesgo de eventos coronarios en estos enfermos obedece no solamente a los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tradicionales, sino también al estatus inflamatorio mantenido causado por la enfermedad reumática. Además, los avances en el tratamiento, con el consiguiente aumento de la esperanza de vida, hacen que la prevalencia de la cardiopatía isquémica y de otros eventos cardiovasculares haya aumentado [125].

A la hora de evaluar la enfermedad cardiovascular, es importante diferenciar entre “Factor de Riesgo Cardiovascular (FRCV)”, que se refiere a aquellos trastornos o conductas que incrementan la probabilidad de sufrir un acontecimiento cardíaco o vascular, y “Evento Cardiovascular (ECV)”, que sería aquel acontecimiento producido en el corazón o vasos sanguíneos como consecuencia de la combinación de diferentes FRCV.

B.3.1. Factores de Riesgo Cardiovascular (FRCV)

Los FRCV se dividen a su vez en dos tipos: modificables y no modificables. Los primeros son, como su propio nombre indica, aquellos que se pueden modificar mediante un tratamiento o bien cambiando los hábitos de vida. Estos son la hipercolesterolemia, el tabaquismo, la hipertensión, la diabetes y el sobrepeso. Los FRCV no modificables son aquellos característicos y propios del paciente que no se pueden transformar, como son la edad, el sexo y la historia familiar de ECV.

FRCV no modificables

- *Edad:* Se considera que el Riesgo Cardiovascular (RCV) aumenta a partir de los 45 años en los hombres y a partir de los 55 en las mujeres. Parece ser que el RCV de las mujeres es menor mientras se encuentran en período fértil, mientras que este riesgo aumenta y se iguala al del hombre cuando aparece la menopausia. No se conoce bien el mecanismo fisiológico por el que las hormonas femeninas protegen de la enfermedad coronaria, pero parece que pueden aumentar el colesterol HDL en sangre y disminuir la viscosidad de ésta [126].
- *Sexo:* Por sí solo, el sexo actúa como FRCV de forma equivalente en hombres y mujeres antes de los 55 años, como se ha comentado anteriormente. Sin embargo, en mujeres menores de 55 años, el riesgo es menor con respecto a los hombres.
- *Historia familiar de ECV:* Se sabe que existe un componente genético que interviene en el desarrollo de hipertensión, hipercolesterolemia familiar y diabetes tipo II en muchos afectados de ECV. El riesgo de padecer ECV es mayor en aquellos pacientes con un familiar masculino de primer grado (padre o hermano) que haya sufrido un infarto antes de los 55 años, o bien en aquellos con un familiar femenino de primer grado (madre o hermana) que haya sufrido un infarto antes de los 65 años [126].

FRCV modificables

- *Hipercolesterolemia:* se define como la elevación del colesterol total y/o de las lipoproteínas que lo transportan en plasma. Suele ocurrir por incremento del colesterol ligado a LDL (lipoproteínas de baja densidad) y/o descenso del

colesterol ligado a HDL (lipoproteínas de alta densidad). Las dos cifras que definen la hipercolesterolemia son: > 250 mg/dl de colesterol total en prevención primaria (en pacientes que no han sufrido ECV previos) y de > 200 mg/dl para la prevención secundaria (pacientes que han sufrido ECV previo o que sean diabéticos) [127]. Sin embargo, el mejor predictor de riesgo coronario aislado es el nivel de LDL (≥ 160 mg/dl), que se utiliza para establecer los objetivos de control y el tipo de intervención en cada caso [127].

- *Hipertensión:* Se denomina hipertensión a la elevación de forma continua o sostenida de la Presión Arterial (PA) sistólica por encima de 140 mmHg o una PA diastólica mayor de 90 mmHg, excepto en personas diabéticas, que se considera patológica una PA >130/80 mmHg. La PA sistólica es más importante que la PA diastólica como FRCV, ya que el mecanismo básico de su incremento lo constituye la rigidez progresiva de las arterias de mayor calibre, con la consiguiente disminución de la PA diastólica y el incremento de la presión diferencial a partir de los 55 años [128].
- *Diabetes:* consiste en un exceso de los niveles de glucosa en sangre producido por un funcionamiento insuficiente del páncreas a la hora de secretar insulina (tipo I), o bien cuando los tejidos no responden al estímulo de ésta (tipo II). Existen cuatro formas de diagnosticarla: 1) cuando la glucosa plasmática es ≥ 126 mg/dl tras 8 horas de ayuno; 2) mediante la prueba de tolerancia oral a la glucosa, en la que la glucosa en sangre 2 horas después de la sobrecarga es ≥ 200 mg/dl; 3) cuando la HbA1c (hemoglobina glicosilada) es $\geq 6.5\%$ y 4) si un paciente con síntomas de diabetes se detecta una glucosa en sangre ≥ 200 mg/dl en cualquier momento del día [129].
- *Sobrepeso:* se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa. Para identificarlo, se utiliza el índice de masa corporal (IMC), que relaciona el peso y la talla mediante la fórmula $IMC = \text{peso}/\text{talla}^2$, cuyas unidades son kg/m^2 . En el caso de los adultos, la OMS define sobrepeso como un $IMC \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ y obesidad como un $IMC \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$. En cuanto a esta última, existen dos tipos dependiendo de la distribución de la grasa: periférica o ginoide, que se acumula en glúteos, brazos y muslos, y obesidad central, abdominal o androide, que se acumula en

el abdomen. Esta última es la que supone en mayor medida un incremento del RCV y se asocia con ECV [130].

- *Tabaquismo*: se ha visto que la incidencia de evento coronario en sujetos fumadores es tres veces mayor que en no fumadores, por lo que constituye el FRCV más importante. De manera que la probabilidad de padecer una enfermedad coronaria es proporcional a la cantidad de cigarrillos fumados al día y al número de años en los que se ha mantenido el hábito [131].

Asimismo, fuera de estos dos grupos, se encuentra la Insuficiencia Renal (IR) que, sin ser considerada un FRCV clásico como los anteriores, se asocia con un incremento significativo de la morbilidad cardiovascular, hasta el punto de considerarse como un FRCV independiente [131].

B.3.2. Evento Cardiovascular (ECV)

Los ECV son, como anteriormente se ha comentado, episodios producidos en el corazón o vasos sanguíneos como consecuencia de la combinación de diferentes FRCV, e incluyen la cardiopatía isquémica, los accidentes cerebrovasculares, arteriopatías periféricas, así como trombosis venosas profundas y embolias pulmonares. Sin embargo, los que más se asocian a la presencia de FRCV tradicionales son los dos primeros.

- *Cardiopatía isquémica*: se define como episodio de desajuste reversible entre la demanda y el aporte miocárdico, relacionado con isquemia o hipoxia, y asociado a dolor torácico. Este episodio puede aparecer con la realización de algún tipo de ejercicio (cardiopatía isquémica estable) o incluso en reposo (cardiopatía isquémica inestable). Cuando son irreversibles y se produce una necrosis miocárdica en el territorio que irriga la arteria obstruida, se considera Infarto Agudo de Miocardio (IAM) [132].
- *Accidente cerebrovascular (ACV)*: En 1998, la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió “ictus” como la aparición rápida de signos clínicos de afectación

focal o global de la función cerebral, con síntomas durante 24 horas o más o que conduce a la muerte, sin una causa aparente que no sea de origen vascular. Utilizando esta definición, se puede denominar como accidente isquémico transitorio (AIT) a aquella afectación de la función cerebral que dura menos de 24 horas [133].

B.3.3. Evaluación del Riesgo Cardiovascular

Se han desarrollado varias fórmulas matemáticas para predecir y cuantificar el riesgo de eventos cardiovasculares de forma individual mediante la realización de una valoración relativa de cada uno de los FRCV. También son útiles a la hora de tomar decisiones clínicas sobre las intervenciones necesarias para controlar los factores de riesgo. Las fórmulas más utilizadas son:

Índice de Framingham (FRS)

Se utiliza para estimar el riesgo de ECV de forma individual a 10 años vista [134]. Incluye los FRCV clásicos, como son sexo, edad, tensión arterial, LDL (lipoproteína de baja densidad), HDL (lipoproteína de alta densidad), hábito tabáquico y diabetes.

El resultado varía desde <5% (correspondiente a bajo riesgo) a $\geq 15\%$ (riesgo alto).

Este índice se desarrolló en cohortes de pacientes estadounidenses, por lo que se cuestionó su validez en poblaciones europeas.

SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation)

En el año 2003, el *Third Joint Task force of European and other Societies on CVD Prevention in Clinical practice* [135] recomendó el uso del modelo SCORE en áreas europeas, ya que el Índice de Framingham sobreestimaba el riesgo de ECV en esta

población. Este modelo estima el riesgo de fallecimiento a 10 años por causa cardiovascular en función a la edad, sexo, tensión arterial sistólica, colesterol total en suero y tabaquismo actual, basándose en 12 estudios de cohortes europeas [136,137]. A su vez, dada la variabilidad geográfica, se desarrollaron dos modelos SCORE para países de alto o bajo riesgo.

B.3.4. Datos sobre Enfermedad Cardiovascular en Espondiloartritis

La alta prevalencia de FRCV y ECV en pacientes con AR es un hecho constatado desde hace más de 15 años; sin embargo, en las Espondiloartritis, los datos acerca de esta incidencia y prevalencia aún son escasos e incluso heterogéneos [138]. La mayoría de ellos concluyen que en estos casos el RCV también está aumentado con respecto a la población general en casi todos los rangos de edad, pero en menor medida que en la AR [138,139].

Se ha descrito un incremento de la mortalidad en pacientes con EA con respecto a la población general, que se debe, en su mayor parte, a una mayor incidencia de ECV en este grupo [140]. Numerosos estudios han demostrado que la incidencia de ECV como la cardiopatía isquémica, el accidente cerebrovascular y la enfermedad vascular periférica, son más frecuentes en estos enfermos con respecto a la población general [141,142]. En 2016, Eriksson y colaboradores publicaron un estudio realizado sobre una cohorte nacional sueca de afectados de Espondiloartritis, en el que se observó un riesgo relativo para la aparición de síndrome coronario agudo de 1.3 puntos comparado con el resto de población. Asimismo, se estudió el riesgo relativo de ACV, que fue de 1.5 puntos con respecto al resto, concluyendo que estos pacientes presentan un incremento moderado del riesgo (30%-50%) de sufrir ECV en relación a la población general [138]. Otro estudio importante a este respecto, fue el realizado por Peters y colaboradores sobre una cohorte de pacientes alemanes, donde se sugirió que los enfermos con EA presentan un riesgo entre 2 y 3 veces mayor de infarto agudo de miocardio con respecto a la población general [143].

En general, se acepta que este aumento de riesgo en el desarrollo de ECV se puede explicar por tres factores fundamentales: la inflamación sistémica crónica, la mayor prevalencia de FRCV clásicos [144] y las diferentes modalidades de tratamiento administradas, particularmente el uso continuado de AINES. Además, pueden influir factores ambientales, sociodemográficos y ciertos hábitos (por ejemplo, tabaquismo, estrés psíquico, status socioeconómico) en el desarrollo de FRCV, al igual que en el resto de la población.

La aterosclerosis acelerada se considera como una de las causas más importantes del incremento de la mortalidad en las Espondiloartritis, y parece que la inflamación juega un papel clave como mecanismo acelerador de la aterogénesis. La presencia de un proceso inflamatorio crónico en estos pacientes puede contribuir al desarrollo de la placa de ateroma en todas sus etapas, desde la formación temprana del ateroma, la inestabilidad de la placa y posteriormente la formación del trombo con el consiguiente evento vascular [145]. En muchas ocasiones, estas placas de ateroma pueden ser subclínicas, es decir, pueden ser detectadas en personas sin ECV clínicamente evidente. En 2009, González-Juanetey y colaboradores corroboraron estos datos, observando que en pacientes con EA sin ECV existe una alta prevalencia de enfermedad aterosclerótica macrovascular subclínica, medida por un incremento del grosor de la pared de la íntima media y de las placas de ateroma en carótidas. Además, detectaron que la mayor duración de la enfermedad y elevados niveles de VSG (es decir, mayor respuesta inflamatoria), predecían la severidad de la enfermedad aterosclerótica subclínica [145]. Estos datos apoyan la teoría de una asociación entre inflamación y ECV y, por tanto, ayudan a explicar el incremento de mortalidad en los enfermos con EA.

Otra importante causa que puede explicar la mortalidad de causa CV en estos casos es la mayor incidencia y prevalencia de FRCV. Recientemente (2014), Papagoras y colaboradores [146] analizaron el perfil de RCV en pacientes griegos con EspA y los compararon con un grupo control. Observaron que la prevalencia de tabaquismo era del 68.7%, siendo mayor en los hombres (78.6%) que en las mujeres (39.5%). Este porcentaje fue mucho más alto que el observado en la población

general, donde la frecuencia de tabaquismo era del 40%. En cuanto a la obesidad, no encontraron diferencias significativas entre los casos de EspA y el grupo control. Sin embargo, sí las observaron con respecto al perfil lipídico, detectando un descenso significativo en los niveles de HDL pero no en los de LDL, de manera que el índice aterogénico (colesterol total/HDL) era significativamente mayor en los pacientes con EspA con respecto al grupo control. Estos hallazgos se manifestaron también cuando se analizaron por separado los enfermos de EA y APso.

La APso ha sido objeto de estudio en numerosas ocasiones en relación al síndrome metabólico. Se ha reportado en múltiples estudios epidemiológicos una alta prevalencia de ECV tanto en pacientes con Psoriasis como en aquellos con APso, que se explican, en parte, por la presencia incrementada de FRCV clásicos como la hipertensión, diabetes, obesidad y dislipemia [147].

El tratamiento utilizado en Espondiloartritis también puede influir en el incremento de la ECV. Los AINEs forman la piedra angular en el manejo de estos pacientes; sin embargo, su uso no está exento de riesgos [145]. Estos fármacos actúan sobre la enzima Ciclooxygenasa (COX), encargada de convertir el ácido araquidónico en prostaglandinas, las cuales son mediadores de la inflamación y el dolor. Existen dos tipos de COX, la COX-1 y COX-2. La primera está presente en plaquetas, células endoteliales vasculares, estómago y riñón, y se encarga de la producción de prostaglandinas. La COX-2, sin embargo, sólo se detecta en algunos tejidos en circunstancias de inflamación. La mayoría de los AINEs son inhibidores no selectivos de la COX, actuando sobre los dos tipos de enzimas. Por este motivo, desde hace varios años se están utilizando en enfermedades reumáticas fármacos inhibidores selectivos de la COX-2, evitando así efectos adversos derivados de la inhibición de las prostaglandinas. Tales efectos adversos se deben a varios mecanismos, como son el aumento de la presión arterial y la vasoconstricción de la arteria renal, dando lugar a edemas periféricos y a descompensación de la insuficiencia cardíaca en algunos casos. Aparte de los efectos a nivel vascular, los AINEs pueden producir toxicidad renal, ya que estos fármacos se excretan fundamentalmente por el riñón [148].

JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

La fatiga en pacientes con Espondiloartritis podría considerarse como una manifestación clínica multicausal, derivada de la interacción de factores ambientales, mentales y relacionados con la enfermedad. Por este motivo, su evaluación es compleja y requiere de estudios con una amplia muestra poblacional.

El trabajo que aquí se presenta, aborda este tema con el planteamiento de tres cuestiones principales: ¿es la fatiga un síntoma esencial de la Espondiloartritis?, ¿la fatiga aparece como consecuencia de otros síntomas?, y finalmente, ¿la fatiga está relacionada con elementos sociales, demográficos y psicológicos en cada paciente? Por otra parte, hasta ahora no existen datos acerca de las diferencias entre los subtipos de Espondiloartritis con respecto a este tema, pero parece lógico pensar que un paciente con una APso, que suele cursar con mayor afectación periférica y cutánea, no presente los mismos síntomas que un paciente con EA, por lo que la percepción del dolor, repercusión psíquica y limitación de la movilidad será diferente. Es por ello que sería útil una valoración de la fatiga en cada uno de los subtipos de enfermedad.

El Registro Nacional de Espondiloartropatías (REGISPONSER) proporciona una oportunidad única para estudiar la fatiga en pacientes españoles con Espondilartritis. Con un total de 2367 participantes, los resultados que más adelante serán descritos, podrían inferirse al resto de enfermos no solo españoles, sino incluso europeos. La gran diversidad de variables recogidas en este registro permite evaluar la fatiga en los diferentes subtipos de enfermedad, y su relación con parámetros relacionados con la enfermedad, sociodemográficos y mentales.

En cuanto al RCV y ECV en Espondiloartritis, se acepta que el aumento de riesgo en el desarrollo de ECV puede explicarse por la inflamación sistémica crónica, la mayor prevalencia de FRCV clásicos [144] y las diferentes modalidades de tratamiento administradas. Sin embargo, se sabe que los factores ambientales y sociodemográficos también juegan un papel clave en el desarrollo de estos eventos, al igual que en personas sin enfermedad reumática. De hecho, recientes estudios

epidemiológicos realizados sobre la población general mostraron que la mortalidad de causa cardiovascular difería entre zonas del norte de Europa (como Reino Unido y Alemania) y el área mediterránea (España e Italia) [149,150]. Estos datos nos llevaron a plantearnos la pregunta de si estas diferencias geográficas en relación a la ECV también ocurren en pacientes con Espondiloartritis.

En 2016 se publicaron los resultados a nivel global del registro ASAS-COMOSPA [151], en el que se reportaban datos acerca de la distribución de los FRCV y ECV en los 22 países participantes. A nivel general, se observaron diferencias entre zonas del Norte de Europa frente a Estados Unidos; sin embargo, no se analizaron datos entre las diferentes áreas europeas. Por este motivo, se decidió evaluar las diferencias y similitudes de RCV y ECV en los enfermos del Norte de Europa frente a los países mediterráneos, así como las características de las Espondiloartritis en estas dos áreas geográficas.

Las hipótesis de partida de este trabajo son:

1) En relación a la fatiga:

- El nivel de fatiga es diferente en cada uno de los subtipos de Espondiloartritis.
- La fatiga no es un síntoma esencial de la Espondiloartritis, sino que aparece como consecuencia de la interacción de elementos sociodemográficos, psíquicos y relacionados con la enfermedad.

2) En relación a la Enfermedad Cardiovascular:

- Existen diferencias entre los fenotipos de Espondiloartritis en relación a los FRCV y ECV.
- Existen diferencias entre los países del Norte de Europa y los de la cuenca mediterránea en relación a los fenotipos y características de las Espondiloartritis.

- La prevalencia de FRCV y ECV en las dos áreas geográficas son diferentes.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

Los objetivos principales del estudio son:

- Evaluar la fatiga en pacientes españoles con Espondiloartritis y definir su asociación con los factores sociodemográficos, psicológicos y relacionados con la enfermedad.
- Comparar los FRCV y la ECV entre los diferentes fenotipos de Espondiloartritis, así como analizar las diferencias entre dos áreas geográficas (Norte de Europa vs. Países Mediterráneos).

Objetivos secundarios:

- Comparar la intensidad de la fatiga entre los diferentes subtipos de Espondiloartritis.
- Identificar potenciales factores asociados a puntuaciones altas en el índice de Framingham (FRS) en estos pacientes.

PACIENTES Y MÉTODOS

4. PACIENTES Y MÉTODOS

A. REGISTROS UTILIZADOS EN EL ESTUDIO

A.1. Registro REGISPONSER

A.1.1. Diseño

El registro REGISPONSER se desarrolló desde el año 2004 por parte del Grupo de Estudio de Espondiloartritis de la Sociedad Española de Reumatología (GRESSER), con la intención de recopilar datos sobre las características de estos pacientes y la práctica clínica diaria [152]. En ella participaron doce departamentos de Reumatología de ocho ciudades diferentes (A Coruña, Oviedo, Barcelona, Sabadell, Madrid, Alicante, Murcia y Córdoba) con el propósito de representar un amplio espectro sociodemográfico de la población. Estos doce hospitales abarcaban una población media de 800.000 pacientes, incluyendo zonas urbanas y rurales.

Los participantes en el estudio debían satisfacer tres criterios de inclusión: a) cumplimiento de los criterios de clasificación del Grupo Europeo para el Estudio de las Espondiloartropatías (ESSG) [71]; b) disponibilidad de una muestra de sangre en un período máximo de 15 días desde la visita de inclusión y de un estudio radiográfico completo durante el año anterior; y c) aceptación para completar todos los cuestionarios autoreportados.

Durante el primer período de reclutamiento (12 meses) se incluyeron 1379 pacientes diagnosticados como Espondiloartritis según los criterios ESSG. Posteriormente este periodo de inclusión se amplió hasta llegar a un total de 2367 pacientes. Todos los participantes dieron su consentimiento informado para formar parte del estudio, el cual fue aprobado de manera centralizada por el Comité de Ética del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

A.1.2. Variables recogidas

En cada paciente se colectaron las siguientes variables:

- *Variables sociodemográficas:* entre las que se incluyeron la edad, el sexo, variables relacionadas con el tipo de trabajo, educación, hábitos tóxicos y ejercicio.
- *Variables relacionadas con el diagnóstico de la Espondiloartritis:* como son el tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas, dolor lumbar inflamatorio, artritis periférica y manifestaciones extraarticulares. También se recogió en cada participante el cumplimiento de los ítems de los criterios ESSG, y así se clasificaron en los diferentes subtipos: EA, EspA indiferenciada, EspA asociada a EII, APso, ARe o EspA juvenil.
- *Variables relacionadas con el estado de la enfermedad:* entre las que se incluyeron medidas antropométricas y medias aportadas por el médico en forma de EVAs. Se evaluaron la actividad de la enfermedad, la funcionalidad y el daño radiográfico mediante las herramientas BASDAI, BASFI y BASRI, respectivamente, así como los cuestionarios ASQoL y SF-12 para la calidad de vida.
- *Parámetros de laboratorio:* principalmente la presencia del HLA-B27 y los niveles de VSG (mm/hora) y PCR (mg/dl).
- *Tratamiento:* se incluyeron los diferentes fármacos administrados a cada paciente, así como la duración del tratamiento y la respuesta a éste.

A.1.3 Pacientes

De los 1379 participantes incluidos en el primer período de reclutamiento, 939 (68%) eran hombres y 440 mujeres (32%), con una media de edad de 48 ± 13 años.

En cuanto a los subtipos de Espondiloartritis, 842 (61%) fueron clasificados como EA, 290 (21.0%) como APso, 205 (14.9%) como EspA-i, 16 (1.2%) como ARe, 13 (0.9%) como EspA asociada a EII, y otros 13 (0.9%) como EspA juvenil.

A.2. Registro ASAS-COMOSPA

A.2.1. Diseño

El grupo ASAS diseñó, en 2013, un estudio observacional, multicéntrico e internacional en el que participaron 22 países de cuatro continentes (África, América, Asia y Europa). Este estudio tenía tres objetivos principales: a) evaluar la prevalencia de comorbilidades y sus factores de riesgo en pacientes con Espondiloartritis; b) valorar la discrepancia entre las recomendaciones disponibles y su implementación en la práctica clínica diaria; y c) evaluar el número de casos en los cuales un factor de riesgo es detectado mediante la valoración sistemática [151].

Para ello, el comité científico de ASAS seleccionó en cada país un investigador principal (IP), siempre y cuando éste fuera miembro del grupo ASAS. A su vez, el IP de cada país invitó a participar a diferentes colegas nacionales de otros centros hospitalarios para conseguir una muestra representativa de la población.

Los participantes en el estudio debían satisfacer tres condiciones: a) ser mayor de edad; b) cumplir los criterios ASAS para la clasificación de las EspA (ya fueran para EspA axiales o periféricas); y c) tener capacidad para comprender y completar cuestionarios.

El tamaño de muestra se calculó con un nivel de confianza del 95% de seguridad y teniendo en cuenta la proporción de eventos esperados para cada comorbilidad.

A.2.2. Variables

Las variables fueron recogidas en un Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) que incluía alrededor de 500 variables agrupadas en cuatro secciones:

- *Características sociodemográficas y de la enfermedad*: el primer grupo comprendía los parámetros de edad (años), sexo, IMC (kg/m^2), hábitos tóxicos, nivel educativo y estado civil. El segundo grupo incluyó tiempo de evolución, fenotipo y

manifestaciones extraarticulares. En este apartado también se contemplaban las medidas de actividad (ASDAS y PCR, medida esta última en mg/dl) y cuestionarios reportados por el paciente (BASDAI y BASFI), así como datos referentes al tratamiento.

- *Comorbilidades:* en esta sección se recogió información acerca de siete tipos de comorbilidades: Cardiovascular (ACV y cardiopatía isquémica), cáncer (colon, piel, mama, cérvix, próstata y linfoma), infecciones (virus hepatitis B, virus hepatitis C, VIH y tuberculosis, entre otros), osteoporosis (fracturas vertebrales, densidad mineral ósea), enfermedad gastrointestinal (úlcera y diverticulitis, entre otras), amiloidosis y vasculitis.

- *Factores de riesgo para las comorbilidades:* incluyen Hipertensión Arterial (HTA), hipercolesterolemia, diabetes, entre otros, para la ECV. Como factores de riesgo para cáncer se utilizaron datos acerca de historia familiar de cáncer e historia personal de EII. Por último, en el grupo de factores de riesgo para osteoporosis, se tuvo en cuenta la historia familiar de fractura de cadera.

- *Monitorización de las comorbilidades y factores de riesgo de acuerdo a las recomendaciones.*

A.2.3 Pacientes

Se incluyeron un total de 3984 pacientes procedentes de 22 países, de los cuales el 65% eran hombres y el 35% mujeres, con una media de edad de 44 ± 14 años. De entre ellos, el 88.7% presentaban afectación axial y el 56.4% algún tipo de afectación periférica.

En el total de participantes, la comorbilidad más prevalente fue la osteoporosis con un 13.4% y la historia previa de úlcera gastrointestinal, con una prevalencia del 10.7% [151].

B. DISEÑO DEL ESTUDIO

B.1. Registro REGISPONSER para la evaluación de la fatiga

Se realizó un estudio observacional, transversal y multicéntrico a nivel nacional, en el que se incluyeron todos los pacientes del registro REGISPONSER, con la finalidad de evaluar la fatiga en estos enfermos.

B.2. Registro ASAS-COMOSPA para la evaluación del Riesgo Cardiovascular

Para evaluar las comorbilidades cardiovasculares en enfermos con Espondiloartritis y sus diferencias geográficas, se realizó un estudio observacional, transversal y multicéntrico a nivel internacional a partir del estudio padre de ASAS-COMOSPA. Para ello, se seleccionaron los pacientes de 10 países del registro ASAS-COMOSPA pertenecientes a dos áreas geográficas: Norte de Europa (Reino Unido, Alemania, Bélgica y Países Bajos) y área Mediterránea (España, Francia, Italia, Marruecos, Turquía y Egipto). Estos países se eligieron debido a sus similitudes en cuanto a la dieta (en los países Mediterráneos se consume dieta mediterránea), similitudes genéticas, de estilo de vida y ambientales (por ejemplo, las horas de sol) [153].

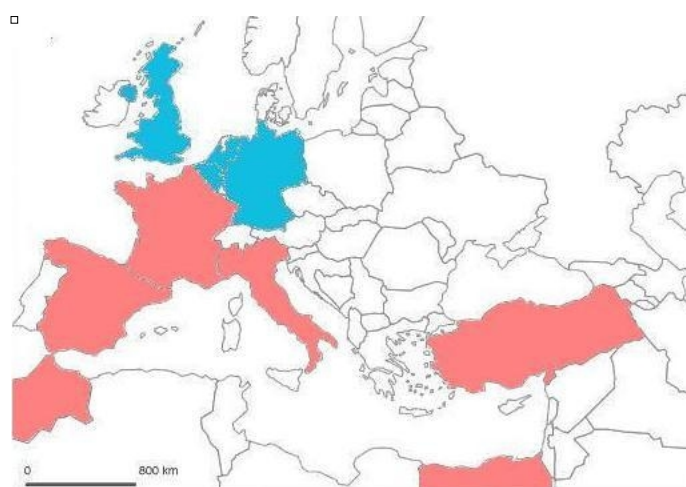


Figura 11. Mapa geográfico de los países seleccionados en el análisis del registro ASAS-COMOSPA

C. PACIENTES

C.1. Pacientes obtenidos del registro REGISPONER para la evaluación de la fatiga.

De los 2367 pacientes que conformaban el registro REGISPONER en el segundo período de reclutamiento, se seleccionaron un total de 2251, ya que 116 se excluyeron por existencia de datos faltantes (Figura 12). Los participantes en el estudio debían satisfacer tres criterios de inclusión: a) cumplimiento de los criterios de clasificación del Grupo Europeo para el Estudio de las Espondiloartropatías (ESSG) [71]; b) disponibilidad de una muestra de sangre en un período máximo de 15 días desde la visita de inclusión y de un estudio radiográfico completo durante el año anterior; y c) aceptación para completar todos los cuestionarios autoreportados.

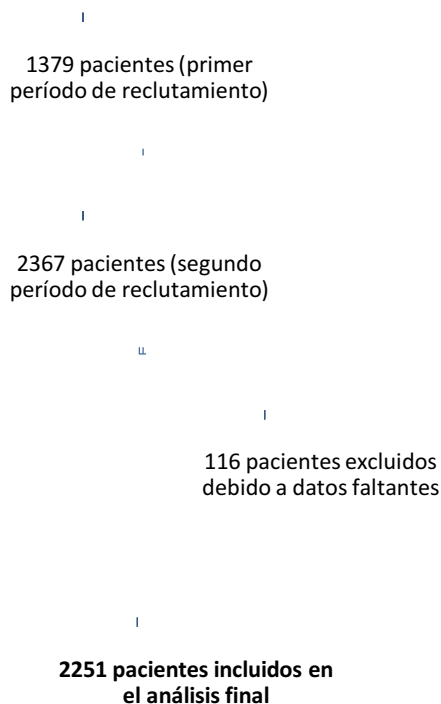


Figura 12. Distribución de los pacientes seleccionados del estudio REGISPONER

C.2. Pacientes obtenidos del registro ASAS-COMOSPA para la evaluación del Riesgo Cardiovascular

Para el estudio del riesgo cardiovascular, se seleccionaron un total de 2020 pacientes (pertenecientes a los países anteriormente mencionados) procedentes de los 2984 que conformaban el estudio paterno de ASAS-COMOSPA. Posteriormente se excluyeron 19 casos debido a la existencia de datos faltantes, resultando en un total de 2001 participantes (Figura 13). Éstos debían ser mayores de edad (> 18 años), cumplir los criterios ASAS para la clasificación de las Espondiloartritis (ya fuera axial o periférica), y ser capaces de comprender y completar los cuestionarios autoreportados. De entre los 2001 pacientes, 1353 pertenecían a países Mediterráneos y 648 a países del Norte de Europa.

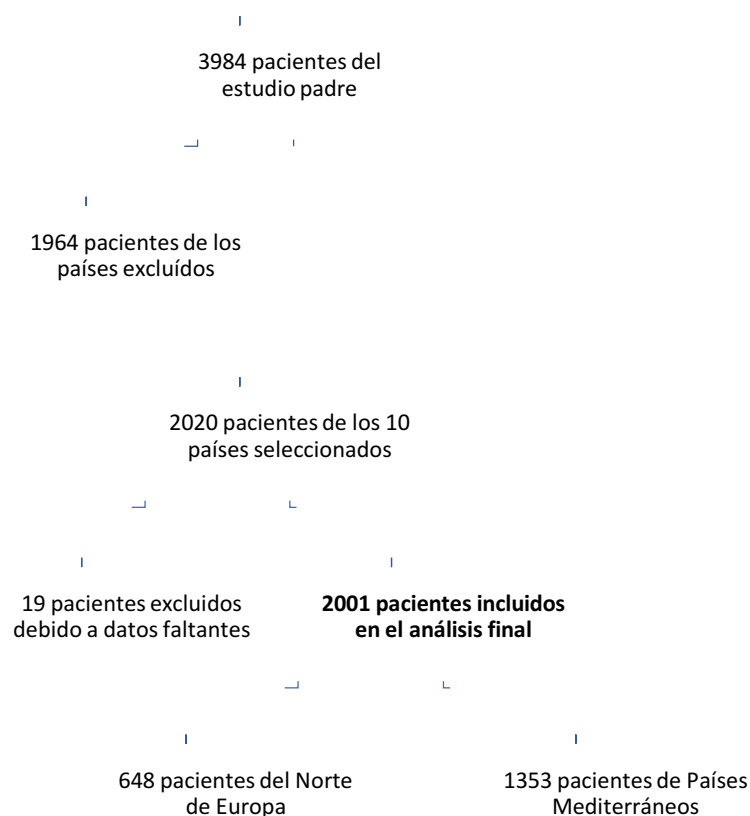


Figura 13. Distribución de los 2001 pacientes seleccionados del estudio padre de ASAS-COMOSPA.

Todos los participantes de ambos registros dieron su consentimiento informado para formar parte de estos dos estudios y se sometieron a una historia clínica rigurosa, examen físico y test de laboratorio antes de su inclusión. Ambos protocolos fueron aprobados por el comité de ética local de acuerdo a la Declaración de Helsinki.

D. VARIABLES ESTUDIADAS

En cada uno de los registros se utilizó un CRD para recoger las múltiples variables en todos los pacientes. De entre ellas, seleccionamos las que serían posteriormente analizadas en este estudio.

D.1. Variables estudiadas de forma común en ambos registros

- Sociodemográficas: sexo y edad (años).
- Características de la enfermedad: duración de la enfermedad desde los primeros síntomas (medida en años), presencia o ausencia del antígeno HLA-B27, dactilitis, uveítis, Psoriasis y EII. En cuanto al fenotipo de la Espondiloartritis, se clasificaron como: exclusivamente axial, mixta (aquel paciente con manifestaciones axiales y periféricas), y exclusivamente periférica. Dentro del grupo axial y mixta, se determinó la presencia de sacroileítis radiográfica, clasificándose éstas a su vez como EspA axial radiográfica y no radiográfica.
- Actividad de la enfermedad: se utilizaron las EVA global del paciente y el EVA global del médico. También se midieron los niveles de VSG (mm/1h) y PCR (mg/dl), considerando esta última tanto una variable continua como dicotómica, y utilizando un punto de corte de 5mg/dl. Se recogió la puntuación del cuestionario BASDAI (tanto la puntuación total como la obtenida en cada uno de los ítems), así como datos acerca del número de articulaciones inflamadas.

D.2. Variables estudiadas en el registro REGISPONSER

Además de los ítems anteriormente descritos, comunes a ambos registros, se utilizaron las siguientes variables para el estudio de la fatiga:

- Sociodemográficas: etnia, estado civil (soltero/a, casado/a, divorciado/a, viudo/a) nivel educativo (diferenciando entre analfabeto, escuela primaria, escuela secundaria, bachillerato o estudios universitarios), tipo de profesión, y tres variables relacionadas con la realización del ejercicio físico: tipo de trabajo (sedentario, con moderada actividad física o con intensa actividad física), práctica habitual de deporte y número de horas de deporte semanales.
- Características de la enfermedad: También se recogieron datos acerca del subtipo de enfermedad (EA, APso, EspA asociada a EII, ARe, EspA indiferenciada y EspA juvenil), en relación a la respuesta a AINEs, la funcionalidad (índice BASFI), el daño radiográfico (índice BASRI) [89,91], así como la presencia de dolor lumbar inflamatorio de acuerdo a los criterios de Calin [35].
- Actividad de la enfermedad: se utilizaron las EVA relacionadas con el dolor lumbar en la última semana y con el dolor lumbar nocturno, y se recogió el resultado del cuestionario ASQoL (relacionado este último con la calidad de vida) en todos los pacientes.
- Componente emocional: para evaluar el componente emocional o psíquico, se utilizaron el 6º y 7º ítem del cuestionario SF-12 [94], los cuales responden a la siguiente pregunta: “Durante las últimas 4 semanas, ¿estuvo usted limitado en el tipo de trabajo que hace u otras actividades regulares como resultado de cualquier problema emocional, tal como sentirse deprimido o ansioso?”. Esta pregunta puede responderse con el ítem 6º “Logró menos de lo que le gustaría”, y 7º “No hizo el trabajo ni otras actividades tan cuidadosamente como de costumbre”. Una respuesta positiva en ambos ítems indicaría la presencia de un problema emocional. También se tuvo en cuenta la puntuación obtenida en el componente sumario mental (CSM).
- Tratamiento: se recogieron datos acerca del tratamiento utilizado en el momento de la visita (metotrexate, leflunomida, sulfasalazina y anti-TNF α).

- Variable principal: Se evaluó la fatiga en todos los pacientes mediante el primer ítem del BASDAI, que consiste en una EVA gradada del 0 al 10 y que responde a la pregunta de “¿Cuánta fatiga o cansancio ha tenido usted en la última semana?”. Esta fue dicotomizada, considerando como “fatiga alta” un escore >5 y como “fatiga baja” un escore ≤5, para determinadas ecuaciones. Se decidió utilizar este punto de corte ya que ha sido usado en otros estudios de características similares [109,112].

D.3. Variables estudiadas en el registro ASAS-COMOSPA

En los pacientes del registro ASAS-COMOSPA se consideraron otras variables añadidas en relación a las características sociodemográficas y al Riesgo Cardiovascular.

- Sociodemográficas: país de origen (que se agruparon a su vez en países del Norte de Europa y Mediterráneos), hábito tabáquico (considerando como “no fumadores” aquellos que nunca hubieran fumado o que no lo hubieran hecho desde hacía más de 3 años, y “fumadores” como aquellos que fumaran actualmente o lo hubieran dejado desde un tiempo menor a 3 años). Asimismo, se recogió el índice de IMC (kg/m^2). Se consideraron como pacientes obesos aquellos con $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$.
- Actividad de la enfermedad: se evaluó el índice ASDAS-PCR en todos los pacientes para evaluar la actividad de la enfermedad.
- Riesgo Cardiovascular: se determinó la presencia de los FRCV clásicos en cada paciente: hipertensión [definida como historia previa de hipertensión, tratamiento actual con antihipertensivos o $\text{PA} > 140/90 \text{ mmHg}$ (o $> 130/80 \text{ mmHg}$ en caso de diabetes o insuficiencia renal) en la visita del estudio], diabetes tipo II (DM II) [definida como historia de diabetes o glucemia $> 7.0 \text{ mmol/L}$], dislipemia [definida como historia de hipercolesterolemia o terapia hipolipemiente o niveles de LDL por encima de lo indicado según las recomendaciones Francesas] [154], insuficiencia renal crónica (IRC) [definida como daño renal o ratio de filtración glomerular (GFR) $< 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ durante 3 meses o más], e

historia familiar de IAM. También se evaluó la presencia de eventos cardiovasculares, es decir, Cardiopatía Isquémica (CI) y ACV.

- Variables principales: fueron la fatiga (evaluada en el registro REGISPONSER), y el índice de Framingham (FRS) (estudiado en el registro ASAS-COMOSPA).

Todas las variables de ambos registros se colectaron durante una visita individual, incluyendo la realización de una exhaustiva historia clínica.

E. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

E.1. Análisis estadístico utilizado para la evaluación de la fatiga

Los datos descriptivos se presentaron como media \pm desviación estándar (DS) para las variables cuantitativas, y como frecuencias absolutas y porcentajes para aquellas cualitativas.

La prevalencia de fatiga alta y baja en los diferentes subtipos de EspA se evaluó mediante la prueba Ji-cuadrado, así como mediante la prueba ANOVA cuando se consideró la fatiga como variable continua, con el objetivo de contrastar los valores medios poblacionales en relación a cada subtipo de Espondiloartritis.

Se realizaron regresiones logísticas univariantes (RLU) para cada grupo de variables (sociodemográficas, psíquicas, relacionadas con la enfermedad y actividad de la misma), así como para el tratamiento recibido, con el objetivo de evaluar la asociación de la fatiga alta con cada uno de los grupos.

Las variables que resultaron estadísticamente significativas en cada una de las RLU se seleccionaron para la realización de una regresión logística multivariante (RLM), con el fin de obtener un modelo asociativo controlado por los posibles factores de confusión e interacción.

Por último, para determinar la variabilidad de la fatiga atribuible a las diferentes variables analizadas, se llevaron a cabo dos análisis de regresión lineal múltiple

(RLM): una con las variables sociodemográficas y emocionales, y el otro con las relacionadas con la enfermedad y su actividad.

Todos los contrastes fueron bilaterales y se consideraron significativos cuando $p < 0.05$.

E.2. Análisis estadístico utilizado para la evaluación del Riesgo Cardiovascular

Los datos descriptivos se presentaron como media \pm desviación estándar (DS) para las variables cuantitativas, y como frecuencias absolutas y porcentajes para aquellas cualitativas.

Para el estudio del RCV, se utilizó el test Ji-cuadrado para las variables categóricas y la t-Student para las continuas, con la finalidad de evaluar la asociación entre los FRCV y los tres fenotipos de EspA, y para comparar la prevalencia de determinadas características clínicas y FRCV entre ambos grupos de países (Norte de Europa vs. Mediterráneos).

Se llevó a cabo una RLM para evaluar las variables potencialmente asociadas a la presencia de un alto FRS (≥ 15), incluyendo en el modelo las covariables más importantes relacionadas con las características de la EspA y actividad de la enfermedad. Las covariables directamente relacionadas con el riesgo cardiovascular fueron excluidas del modelo para así evitar la posible colinealidad entre ellas. Se comprobó asimismo la interacción y confusión, considerándose como estadísticamente significativo un resultado $p < 0.05$.

Por último, se realizó un análisis descriptivo de los FRCV en cada uno de los países incluidos en el análisis.

Para la realización del análisis estadístico fueron utilizados los programas G-Stat 2.0 y SPSS 17.0 para Windows

RESULTADOS

5. RESULTADOS

A.1. RESULTADOS EN RELACIÓN A LA FATIGA

De los 2251 pacientes pertenecientes al registro REGISPONSER, 1546 eran hombres (68.68%) y 705 mujeres (31.32%), con una media de edad de 47.73 ± 13.26 años, y una medida de tiempo de evolución de la enfermedad de 18.12 ± 12.83 años.

	n=2251
	Media (DE)
Sexo (hombre) (%)	1546 (68.7)
Edad	47.73 (13.26)
Tiempo de evolución (años)	18.12 (12.83)
HLA-B27 positivo (%)	1592 (70.7)
SUBTIPO	
EA (%)	1282 (56.9)
APso (%)	507 (22.5)
EspA indiferenciada (%)	285 (12.7)
EspA-EII (%)	100 (4.4)
ARe (%)	43 (1.9)
EspA juvenil (%)	34 (1.5)
Dolor lumbar inflamatorio (%)	1840 (81.7)
Artritis (%)	658 (29.2)
Uveítis (%)	372 (16.7)
Entesitis (%)	199 (8.8)
Psoriasis (%)	519 (23.0)
Dactilitis (%)	82 (3.6)
PCR (mg/dL)	8.50 (13.19)
VSG (mm/1h)	18.02 (15.81)
EVA global del paciente	4.42 (2.71)
ASQoL	6.09 (5.12)
Terapia Biológica (%)	363 (16.1)

Tabla 2. Características globales de los pacientes incluidos en el registro REGISPONSER

APso: Artritis Psoriásica. EA: Espondilitis Anquilosante. EspA: Espondiloartritis. EspA-EII: Espondiloartritis asociada a Enfermedad Inflamatoria Intestinal. PCR: Proteína C-Reactiva. VSG: Velocidad de Sedimentación Globular. EVA: Escala visual análoga. ASQoL: Ankylosing Spondylitis Quality of Life. DE: Desviación estándar.

Todos los pacientes cumplieron los criterios ESSG para la clasificación de las Espondiloartritis, y, de entre ellos, 1282 (56.95%) los criterios de Nueva York modificados para EA [68]. El resto se agruparon de la siguiente manera: 507 (22.52%) como APso, 285 (12.66%) como EspA indiferenciada, 100 (4.44%) EspA asociada a EI, 43 (1.91%) ReA y 34 (1.51%) como EspA juvenil.

La media de fatiga (evaluada mediante el primer ítem del BASDAI) en el total de pacientes fue de 4.29 ± 2.90 , de los cuales 1421 (63.13%) mostraron bajo grado de fatiga (≤ 5) y 830 (36.87%) alto grado (> 5).

La Tabla 3 muestra la frecuencia de “fatiga alta” de acuerdo a los diferentes subtipos de enfermedad: 194 APso (38.26%), 486 EA (37.91), 98 EspA indiferenciada (34.39%), 34 EspA asociada a EI (34.00%), 10 ARe (23.26%) y 8 EspA juvenil (23.53%). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos. Sin embargo, cuando se evaluó la fatiga como variable continua, sí se hallaron diferencias entre varios subtipos, en concreto entre EA vs. ARe (4.46 ± 2.83 vs. 2.99 ± 3.05) y EA vs. EspA juvenil (4.46 ± 2.83 vs. 3.44 ± 2.65) (Figura 14).

SUBTIPO	Total	Fatiga baja (≤ 5) n (%)	Fatiga alta (> 5) n (%)	p-valor
Espondilitis Anquilosante	1282 (56.9%)	796 (62.09)	486 (37.91)	0.24
Artritis Psoriásica	507 (22.52%)	313 (61.74)	194 (38.26)	0.46
EspA indiferenciada	285 (12.66%)	187 (65.61)	98 (34.39)	0.35
EspA asociada a EI	100 (4.44%)	66 (66)	34 (34)	0.54
Artritis Reactiva	43 (1.91%)	33 (76.74)	10 (23.26)	0.06
EspA juvenil	34 (1.51%)	26 (76.47)	8 (23.53)	0.10

Tabla 3. Análisis de la frecuencia de “fatiga alta” y “fatiga baja” en los diferentes subtipos de Espondiloartritis.

p-valor compara los pacientes con “fatiga baja” frente a “fatiga alta”. (%) Porcentajes: número de pacientes con “fatiga baja” o “fatiga alta” del total de pacientes con cada subtipo de Espondiloartritis.

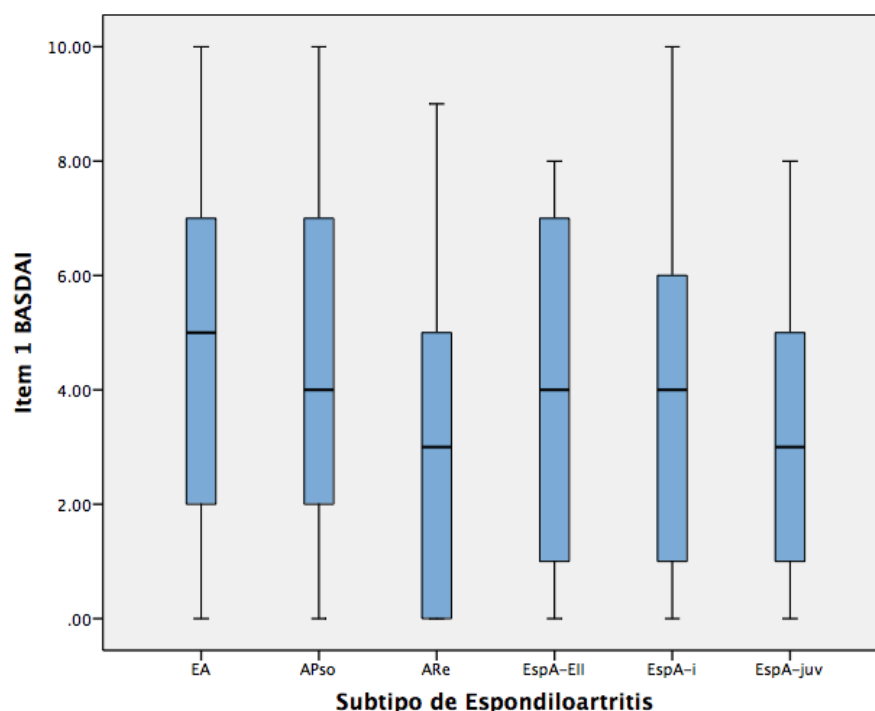


Figura 14. Diferencias de medias de la fatiga según los subtipos de Espondiloartritis.

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; EA: Espondilitis Anquilosante; APso: Artritis Psoriásica; ARe: Artritis Reactiva; EspA-EII: EspA asociada a Enfermedad Inflamatoria Intestinal; EspA-i: Espondiloartritis indiferenciada; EspA-juv: Espondiloartritis Juvenil.

A continuación, se realizó un análisis univariante incluyendo en el modelo las variables sociodemográficas y así determinar su relación con la presencia de “fatiga alta” (Tabla 4). Se observó que la “fatiga alta” es más frecuente en mujeres [OR 1.62, 95%IC 1.35-1.94, $p < 0.001$], en pacientes casados frente a solteros [OR 1.56, 95%IC 1.14-2.19, $p = 0.004$], y en aquellos que realizan ejercicio físico [OR 1.84, 95%IC 1.12-3.05, $p = 0.017$]. La edad y el tiempo de evolución de la enfermedad también están asociadas a la fatiga alta de forma significativa [OR 1.01, 95%IC 1.01-1.02, $p < 0.001$ en ambas variables]. Sin embargo, se vio que la “fatiga alta” es menos frecuente en pacientes con estudios universitarios [OR 0.30, 95%IC 0.10-0.88, $p = 0.028$] y en los que realizan actividad física habitualmente [OR 0.73, 95%IC 0.61-0.87, $p < 0.001$], con una media de 4.8 horas por semana. Por tanto, el alto nivel educativo y la práctica habitual de deporte se consideran como factores protectores frente al desarrollo de este síntoma. Sin embargo, no se encontraron diferencias en relación a la etnia, el tabaquismo o el número de horas de deporte realizado por semana.

	Total n (%)	Fatiga baja (≤5) n (%)	Fatiga alta (>5) n (%)	OR (95% IC)	p-valor
n	2251	1421 (63.1)	830 (36.87)		
Mujer (ref. hombre)	705 (31.32)	390 (27.45)	315 (37.95)	1.62 (1.35-1.94)	<0.001
Edad (años) \bar{x}(DE)	47.73 (13.26)	46.63 (13.76)	49.61 (12.13)	1.01 (1.01-1.02)	<0.001
Duración enfermedad (años) \bar{x}(DE)	18.12 (12.83)	17.17 (12.83)	19.73 (12.67)	1.01 (1.01-1.02)	<0.001
Estado civil					
Soltero	240 (20.44)	172 (22.99)	68 (15.96)	Referencia	
Casado	884 (75.30)	546 (72.99)	338 (79.34)	1.56 (1.14-2.19)	0.004
Divorciado	32 (2.73)	19 (2.54)	13 (3.05)	1.73 (0.81-3.69)	0.157
Viudo	18 (1.53)	11 (1.47)	7 (1.64)	1.61 (0.60-4.32)	0.345
Nivel educativo					
Analfabeto	15 (1.28)	7 (0.94)	8 (1.88)	Referencia	
Escuela primaria	513 (43.88)	304 (40.92)	209 (49.06)	0.60 (0.21-1.68)	0.333
Secundaria	207 (17.71)	138 (18.57)	69 (16.20)	0.43 (0.15-1.25)	1.124
Bachillerato	244 (20.87)	153 (20.59)	91 (21.36)	0.52 (0.18-1.48)	0.221
Est. Universitarios	190 (16.25)	141 (18.98)	49 (11.50)	0.30 (0.10-0.88)	0.028
Características del trabajo					
Sedentario	207 (31.75)	149 (34.10)	58 (26.98)	Referencia	
Actividad física moderada	347 (53.22)	231 (52.86)	116 (53.95)	1.29 (0.88-1.88)	0.184
Actividad física intensa	98 (15.03)	57 (13.04)	41 (19.07)	1.84 (1.12-3.05)	0.017
Deporte habitual	869 (38.71)	586 (41.38)	283 (34.14)	0.73 (0.61-0.87)	<0.001
SF12 ítem 6					
Sí (ref. no)	705 (32.94)	286 (21.39)	419 (52.18)	4.01 (3.31-4.85)	<0.001
SF12 ítem 7					
Sí (ref. no)	619 (29.02)	253 (18.97)	366 (45.81)	3.61 (2.97-4.39)	<0.001
SF12 mental \bar{x} (DE)	50.34 (5.49)	50.03 (5.50)	50.84 (5.43)	1.03 (1.01-1.04)	<0.001

Tabla 4. Regresión logística univariante en relación a las variables socio-demográficas y mentales.

p-valor compara los pacientes con “fatiga baja” frente a “fatiga alta”. (%) Porcentajes: número de pacientes con “fatiga baja” o “fatiga alta” del total de pacientes en cada categoría. IC: Intervalo de confianza; \bar{x} (DE): media y Desviación estándar.

Con respecto de las variables relacionadas con el estado mental (Tabla 4), la regresión logística univariante mostró diferencias significativas en cuanto al 6º [OR 4.01, 95% IC 3.31-4.85, $p<0.001$] y 7º ítem [OR 3.61, 95%IC 2.97-4.39, $p<0.001$] del cuestionario SF-12. Por tanto, una respuesta positiva a estas dos preguntas representa un factor de riesgo para el desarrollo de fatiga.

La Tabla 5 representa los datos de la regresión logística univariante para las características de la enfermedad. En cuanto a la forma clínica de la EspA, la fatiga

alta fue más frecuente en pacientes con EspA axial radiográfica [OR 1.47, 95%IC 1.16-1.87, $p=0.001$] que en aquellos con formas axiales no radiográficas y periféricas. El dolor lumbar inflamatorio también aparece como un factor de riesgo para el desarrollo de este síntoma, frente a otros tipos de dolor lumbar [OR 1.48, 95%IC 1.18-1.87, $p<0.001$]. No se encontraron diferencias significativas con respecto a la presencia del antígeno HLA-B27, respuesta a AINEs y BASRI.

	Total n (%)	Fatiga baja (≤ 5), n (%)	Fatiga alta (>5), n (%)	OR (95% IC)	p- valor
Forma clínica					
Periférica	382 (17.21)	268 (19.13)	114 (13.92)	Referencia	
Axial no-rad.	207 (9.32)	131 (9.35)	76 (9.28)	1.36 (0.95-1.95)	0.089
Axial rad.	1631 (73.47)	1002 (71.5)	629 (76.80)	1.47 (1.16-1.87)	0.001
Dolor lumbar inflamatorio	1840 (81.85)	1131 (79.7)	709 (85.42)	1.48 (1.18-1.87)	<0.001
HLA B27+	1396 (73.86)	886 (74.89)	510 (72.14)	0.87 (0.70-1.07)	0.186
Respuesta AINEs	891 (93.01)	578 (93.78)	313 (92.33)	0.85 (0.51-1.42)	0.544
BASRI \bar{x} (DS)	5.35 (4.33)	5.28 (4.36)	5.46 (4.27)	1.01 (0.99-1.03)	0.364

Tabla 5. Regresión logística univariante en relación a las variables relacionadas con la enfermedad.

p-valor compara los pacientes con “fatiga baja” frente a “fatiga alta”. (%) Porcentajes: número de pacientes con “fatiga baja” o “fatiga alta” del total de pacientes en cada categoría. IC: Intervalo de confianza; \bar{x} (DE): media y Desviación estándar. Axial no-rad.: Axial no radiográfica. Axial rad.: Axial radiográfica. AINEs: antiinflamatorios no esteroideos. BASRI: Bath Ankylosing Radiographic Index.

Las variables relacionadas con la actividad de la enfermedad se reflejan en la Tabla 6. Comparando “fatiga alta” frente a “fatiga baja”, se encontraron diferencias significativas ($p<0.001$) en relación al BASFI [OR 1.51, 95%IC 1.45-1.57], dolor vertebral nocturno [OR 1.48, 95%IC 1.43-1.54], dolor vertebral en la última semana [OR 1.58, 95%IC 1.52-1.65], EVA global del paciente [OR 1.74, 95%IC 1.65-1.82], EVA global del médico [OR 1.36, 95%IC 1.30-1.42] y ASQoL [OR 1.26, 95%IC 1.23-1.28]. Además, se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p<0.001$) en relación a valores altos de VSG [OR 1.01, 95%IC 1.01-1.02] y PCR ≥ 5 mg/dl [OR 1.76,

95%IC 1.47-2.11], así como con el 5º y 6º ítem del BASDAI [OR 1.54, 95%IC 1.48-1.59 y OR 1.35, 95%IC 1.31-1.40, respectivamente], ambos relativos a la rigidez matutina.

	Total	Fatiga baja (≤5), \bar{x} (SD)	Fatiga alta (>5), \bar{x} (SD)	OR (95%IC)	p-valor
BASDAI	4.06 (2.38)	2.79 (1.76)	6.23 (1.62)	2.83 (2.61-3.08)	<0.001
BASFI	3.50 (2.69)	2.53 (2.32)	5.16 (2.46)	1.51 (1.45-1.57)	<0.001
EVA dolor vertebral nocturno	3.61 (2.97)	2.50 (2.46)	5.51 (2.80)	1.48 (1.43-1.54)	<0.001
EVA dolor vertebral última semana	3.81 (2.81)	2.70 (2.37)	5.70 (2.50)	1.58 (1.52-1.65)	<0.001
EVA global del paciente	4.42 (2.71)	3.29 (2.34)	6.36 (2.16)	1.74 (1.65-1.82)	<0.001
EVA global del médico	3.03 (2.11)	2.54 (1.95)	3.86 (2.10)	1.36 (1.30-1.42)	<0.001
ASQoL	6.10 (5.12)	4.18 (4.13)	9.42 (4.97)	1.26 (1.23-1.28)	<0.001
PCR ≥ 5 mg/dl (%)	953 (45.49%)	534 (40.33%)	419 (54.35%)	1.76 (1.47-2.11)	<0.001
VSG (mm/h)	18.02 (15.82)	16.87 (14.58)	19.99 (17.56)	1.01 (1.01-1.02)	<0.001
Ítem 5 BASDAI	4.43 (3.15)	3.16 (2.73)	6.61 (2.57)	1.54 (1.48-1.59)	<0.001
Ítem 6 BASDAI	3.54 (2.97)	2.62 (2.68)	5.10 (2.87)	1.35 (1.31-1.40)	<0.001

Tabla 6. Regresión logística univariante en relación a las variables relacionadas con la actividad de la Espondiloartritis.

p-valor compara los pacientes con “fatiga baja” frente a “fatiga alta”. (%) Porcentajes: número de pacientes con “fatiga baja” o “fatiga alta” del total de pacientes en cada categoría. IC: Intervalo de confianza; \bar{x} (DE): media y Desviación estándar. BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index. BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. ASQoL: Ankylosing Spondylitis Quality of Life. EVA: Escala Visual Análoga. PCR: Proteína C-reactiva. VSG: Velocidad de sedimentación globular.

Por último, los fármacos anti-TNF mostraron resultados significativos, actuando como factor protector frente a la fatiga alta [OR 0.63, 95%IC 0.48-0.94, p=0.024].

A continuación, se realizó una regresión logística multivariante para determinar posibles factores predictores de la presencia de “fatiga alta” (Tabla 7). En este análisis se incluyeron todas aquellas variables que fueron significativas (p<0.05) en cada una de las regresiones logísticas univariantes. Se vio que la “fatiga alta” se asociaba con ser mujer [OR 1.34, 95%IC 1.03-1.74, p=0.031], el ítem 6 del cuestionario SF-12 [OR 1.83, 95%IC 1.39-2.42, p<0.001], EVA dolor vertebral última semana [OR 1.22, 95%IC 1.15-1.29, p<0.001], EVA global del paciente [OR 1.24,

95%IC 1.16-1.33, $p<0.001$], ASQoL [OR 1.11, 95%IC 1.16-1.33, $p<0.001$], y el quinto ítem del BASDAI [OR 1.26, 95%IC 1.19-1.34, $p<0.001$]. Además, se encontraron diferencias significativas con respecto al 6º ítem del BASDAI, comportándose éste como factor protector [OR 0.94, 95%IC 0.88-0.99, $p=0.026$].

	OR (95% IC)	p-valor
Sexo mujer (ref. hombre)	1.34 (1.03-1.74)	0.031
SF 12 ítem 6	1.83 (1.39-2.42)	<0.001
EVA dolor vertebral una semana	1.22 (1.15-1.29)	<0.001
EVA global del paciente	1.24 (1.16-1.33)	<0.001
ASQoL	1.11 (1.08-1.14)	<0.001
Item 5 BASDAI	1.26 (1.19-1.34)	<0.001
Item 6 BASDAI	0.94 (0.88-0.99)	0.026

Tabla 7. Regresión logística multivariante en la que se incluyen las variables estadísticamente significativas obtenidas en cada una de las regresiones logísticas univariantes.

p-valor compara los pacientes con “fatiga baja” frente a “fatiga alta”. IC: Intervalo de confianza. BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index. ASQoL: Ankylosing Spondylitis Quality of Life. EVA: Escala Visual Análoga.

Por último, para determinar la variabilidad de la fatiga atribuible a las diferentes variables, se realizaron dos regresiones logísticas multivariantes: una para las sociodemográficas y emocionales, y otra para las variables relacionadas con las características de la enfermedad y su actividad. La primera mostró que el 13.5% de la fatiga se puede explicar por el sexo (mujer) y el 6º ítem del SF-12 ($R^2=0.135$), mientras que las características de la enfermedad y la actividad de la misma (dolor vertebral en la última semana, EVA global del paciente, ASQoL, y el 5º y 6º ítem del BASDAI, relacionados con la intensidad y duración de la rigidez, respectivamente) explican el 54.1% de la variabilidad ($R^2=0.514$).

A.2. RESULTADOS EN RELACIÓN AL RIESGO CARDIOVASCULAR

Los resultados sociodemográficos y en relación a las características de la enfermedad están representadas en la Tabla 8. Los participantes fueron sobre todo hombres (n=1202, 60.1%) con una media de edad de 46.1 ± 13.3 años y una duración de la enfermedad de 9.5 ± 10.4 años. La mitad de ellos mostraron un fenotipo mixto (manifestaciones axiales y periféricas) (50.1%), mientras que el 39.8% y el 10.1% presentaron fenotipo exclusivamente axial y exclusivamente periférico, respectivamente.

	Resultados globales (%)	Fenotipo axial (%)	Fenotipo axial y periférico (mixto) (%)	Fenotipo periférico (%)
Número de pacientes	2001	797 (39.8)	1003 (50.1)	201 (10.1)
Edad (años), \bar{x}(DE)	46.1 (13.3)	43.9 (12.6)	46.5 (13.3)	53.1(13.1)
Sexo (hombre)	1202 (60.1)	536 (67.3)	543 (54.1)	123 (61.2)
Duración de la enfermedad (años), \bar{x}(DE)	9.5 (10.4)	9.2 (10.5)	10.0 (10.7)	8.3 (8.1)
HLA-B27¹	967 (62.67)	471 (59.2)	454 (45.7)	42 (21.0)
Entesitis	805 (40.2)	208 (26.1)	526 (52.4)	71 (35.3)
Dactilitis	299 (14.9)	0 (0)	212 (21.1)	87 (43.3)
Uveitis	406 (20.3)	164 (20.6)	224 (22.3)	18 (9.0)
Psoriasis	506 (25.3)	81 (10.2)	285 (28.4)	140 (69.7)
EII	167 (8.3)	56 (7.0)	106 (10.6)	5 (2.5)

Tabla 8. Datos demográficos y característica de la enfermedad de los 2001 pacientes procedentes del estudio ASAS-COMOSPA.

Todos los resultados están representados como media y desviación estándar (DE), y como porcentajes para las variables continuas y categóricas, respectivamente.

Los porcentajes indican el número de casos con la covariable del total de pacientes en cada categoría.

HLA: Human leukocyte antigen; EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

¹HLA-B27: porcentaje del total de datos disponibles (n=1543).

Además, se analizaron diferencias en cuanto a la actividad de la enfermedad entre los diferentes fenotipos (Tabla 9).

	Resultados globales	Fenotipo axial	Fenotipo axial y periférico (mixto)	Fenotipo periférico
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)
BASDAI	3.8 (2.4)	3.4 (2.3)	4.3 (2.5) ^a	3.2 (2.2) ^b
ASDAS-PCR	2.1 (1.04)	1.9 (1.0)	2.2 (1.1) ^a	1.9 (0.9) ^b
PCR mg/dL	0.5 (1.1)	0.4 (0.9)	0.6 (1.2) ^a	0.5 (1.1)
VSG mm/1h	19.0 (20.6)	15.8 (16.2)	22.3 (23.7) ^a	15.3 (16.2) ^b
EVA global del paciente (cm)	4.2 (2.5)	3.9 (2.5)	4.5 (2.5) ^a	3.8 (2.3) ^b

Tabla 9. Actividad de la enfermedad de los diferentes fenotipos de Espondiloartritis.

Todos los resultados están representados como media y desviación estándar (DE).

ASDAS-CRP: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-PCR; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; PCR: Proteína C Reactiva; VSG: Velocidad de sedimentación globular; EVA: Escala visual análoga.

^{a,b} Calculado utilizando ANOVA un factor. Análisis Post-Hoc utilizando el test Sidak cuando las varianzas eran homogéneas y test Games-Howell cuando las varianzas eran heterogéneas.

^a diferencias significativas ($p < 0.05$) en relación al fenotipo Axial.

^b diferencias significativas ($p < 0.05$) en relación al fenotipo Axial y Periférico (mixto).

En cuanto a los FRCV, los más predominantes en el total de la población fueron el tabaquismo (n=625, 31.2%), seguido de hipertensión (n=488, 24.4%) y obesidad (n=468, 23.4%). La prevalencia de DM II, dislipemia, historia familiar de IAM e IRA, fue de 6.2%, 15.9%, 18.0% y 2.2%, respectivamente. En relación a la ECV, la frecuencia estimada de CI fue de 3.2% mientras que de ACV fue de 1.6% (Figura 15).

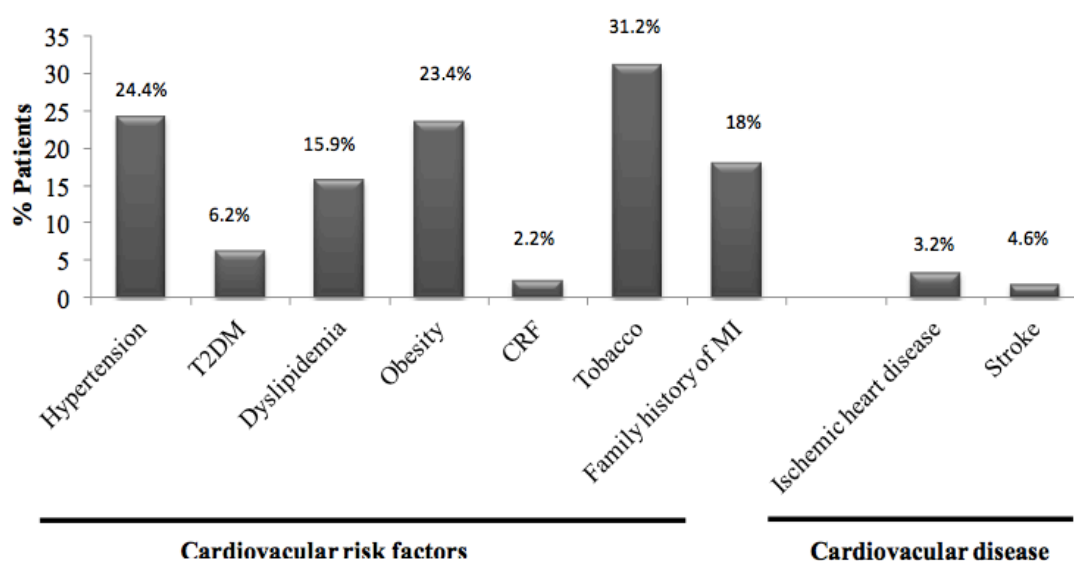


Figura 15. Prevalencia de los Factores de Riesgo Cardiovascular (FRCV) y Enfermedad Cardiovascular (ECV) en el total de la población

A.2.1. Evaluación del Riesgo Cardiovascular según el fenotipo.

El análisis de la asociación entre el RCV y el fenotipo de la Espondiloartritis se muestra en la Tabla 10, en la cual se observa que ciertos FRCV son menos frecuentes en las formas axiales comparadas con los fenotipos periféricos y/o mixtos. En concreto, los pacientes con formas axiales exhiben menor prevalencia de hipertensión (19.2% vs. 33.8% vs. 26.6%, para fenotipos axiales, periféricos y mixtos, respectivamente) y DM II (4.3% vs. 8.5% vs. 7.4%, para formas axiales, periféricas y mixtas, respectivamente) frente a los pacientes con fenotipos periféricos y mixtos. La obesidad (19.0% vs. 24.9% vs. 26.8%, para formas axiales, periféricas y mixtas, respectivamente) y la historia familiar de IAM (15.3% vs. 15.6% vs. 21.1%, respectivamente) fueron menos frecuentes en los fenotipos axiales comparados con los mixtos. Además, la dislipemia fue menos prevalente (13.9% vs. 28.4% vs. 15.2%, para formas axiales, periféricas y mixtas, respectivamente) y el Índice de Framingham (FRS) fue más bajo (8.0 vs. 9.4 vs. 8.7, para formas axiales, periféricas y mixtas, respectivamente) en los pacientes con fenotipos axiales y mixtos frente a aquellos periféricos.

Sin embargo, en relación al tabaco, se encontró una mayor prevalencia de pacientes fumadores en el grupo de EspA axial comparado con el grupo mixto y periférico (38.1% vs. 27.4% vs. 26.5%, para axiales, periféricas y mixtas, respectivamente).

En cuanto a la ECV, no se encontraron diferencias significativas entre los tres subgrupos en relación al ACV; sin embargo, la cardiopatía isquémica fue menos frecuente en los pacientes con formas axiales y mixtas comparados con aquellos con formas periféricas (2.4% vs. 7.0% vs. 3.2%, para fenotipos axiales, periféricos y mixtos, respectivamente).

	Fenotipo axial n=797 (%)	Fenotipo axial y periférico (mixto) n=1003 (%)	Fenotipo periférico n=201 (%)	p-valor ¹
Hipertensión	153 (19.2)	267 (26.6) ^a	68 (33.8) ^a	<0.001
DM II	34 (4.3)	74 (7.4) ^a	17 (8.5) ^a	0.010
Dislipemia	111 (13.9)	152 (15.2)	57 (28.4) ^{a,b}	<0.001
Obesidad	151 (19.0)	267 (26.8) ^a	50 (24.9)	0.001
IRC	15 (1.9)	25 (2.5)	5 (2.5)	n.s.
Tabaquismo	304 (38.1)	266 (26.5) ^a	55 (27.4) ^a	<0.001
Historia familiar de IAM	122 (15.3)	206 (21.1) ^a	31 (15.6)	0.007
Cardiopatía isquémica	19 (2.4)	32 (3.2)	14 (7.0) ^{a,b}	0.005
ACV	12 (1.5)	16 (1.6)	5 (2.5)	n.s.
FRS, \bar{x} (DE)	8.0 (8.1)	8.7 (8.7)	12.2 (9.4) ^{a,b}	<0.001

Tabla 10. Comparación de la prevalencia de ECV y FRCV entre las diferentes formas clínicas de Espondiloartritis.

Todos los resultados están representados como media y desviación estándar (DE), y como porcentajes para las variables continuas y categóricas, respectivamente.

Los porcentajes indican el número de casos con la covariable del total de pacientes en cada categoría.

¹Calculado utilizando ANOVA para la covariable FRS utilizando el Sidak test como análisis Post-hoc, y Ji-cuadrado para el resto de covariables.

^adiferencias significativas (p<0.05) en relación al fenotipo Axial.

^bdiferencias significativas (p<0.05) en relación al fenotipo Axial y Periférico (mixto).

ACV: Accidente Cerebrovascular. DM II: Diabetes mellitus tipo II. FRS: Framingham Risk Score. IAM: Infarto agudo de miocardio. IRC: Insuficiencia renal crónica.

A.2.2. Evaluación del Riesgo Cardiovascular según el área geográfica.

Se compararon tanto las características de las Espondiloartritis como la prevalencia de ECV y FRCV entre los países del Norte de Europa y los Mediterráneos. Geográficamente, 648 (32.4%) pacientes pertenecían a Norte de Europa y 1353 (67.6%) al Área Mediterránea, con una media de duración de la enfermedad de 7.9 ± 12.0 vs. 12.8 ± 12.3 años, respectivamente. En los participantes del Norte de Europa se observó una mayor media de edad (49.9 ± 13.5 vs. 44.3 ± 12.7 años) y de duración de la enfermedad (12.8 ± 12.3 vs. 7.9 ± 12.0 años). Estos últimos, además, mostraron de forma significativa una frecuencia más alta de positividad del antígeno HLA-B27 (72.6% vs. 56.6%), dactilitis (18.7% vs. 13.2%), uveítis (26.4% vs. 17.4%), Psoriasis (35.8% vs. 20.3%) e EII (11.1% vs. 7.0%). (Tabla 11)

	Resultados globales n=2001 (%)	Países Mediterráneos n=1353 (%)	Países Norte de Europa n=648 (%)	OR (95% IC)	p-valor ¹
Edad (años), \bar{x} (DE)	46.1 (13.3)	44.28 (12.7)	49.95 (13.5)	1.03 (1.02-1.04)	<0.001
Sexo (hombre)	1202 (60.1)	804 (59.4)	398 (61.4)	1.09 (0.90-1.32)	n.s.
Duración enfermedad, \bar{x} (DE)	9.5 (10.4)	7.9 (12.0)	12.8 (12.3)	1.04 (1.03-1.05)	<0.001
HLA- B27 ²	967 (62.67)	604 (56.6)	363 (76.2)	2.46 (1.93-3.14)	<0.001
Forma clínica					
- Axial (ref.)	797 (39.8)	585 (43.2)	212 (32.7)	Referencia	
- Axial y periférica (mixta)	1003 (50.1)	671 (49.6)	332 (51.2)	1.36 (1.11-1.67)	0.003
- Periférica	201 (10.1)	97 (7.17)	104 (16.05)	2.96 (2.15-4.07)	<0.001
Entesitis	805 (14.9)	547 (40.4)	258 (39.8)	0.97 (0.80-1.18)	n.s.
Dactilitis	299 (40.2)	178 (13.2)	121 (18.7)	1.52 (1.18-1.95)	0.001
Uveítis	406 (20.3)	235 (17.4)	171 (26.4)	1.71 (1.37-2.14)	<0.001
Psoriasis	506 (23.3)	274 (20.3)	232 (35.8)	2.19 (1.78-2.70)	<0.001
EII	167 (8.3)	95 (7.0)	72 (11.1)	1.65 (1.2-2.28)	0.002

Tabla 11. Comparación de los datos demográficos y característica de la enfermedad entre los dos grupos de países.

Todos los resultados están representados como media y desviación estándar (DE), y como porcentajes para las variables continuas y categóricas, respectivamente.

Los porcentajes indican el número de casos con la covariable del total de pacientes en cada categoría.

HLA: Human leukocyte antigen; EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal. IC: intervalo de confianza.

OR: Odds Ratio.

¹p-valor para regresión logística univariante. Los países Mediterráneos fueron utilizados como referencia. La OR representa países del Norte de Europa vs. Países Mediterráneos.

²HLA-B27: porcentaje del total de datos disponibles (n=1543).

En relación a los FRCV (Tabla 12), se observó mayor prevalencia de hipertensión (34.7% vs. 19.4%), dislipemia (19.3% vs. 14.4%), obesidad (29.3% vs. 20.7%) e IRC (3.9% vs. 1.5%) en los pacientes del Norte de Europa frente a los Mediterráneos. Además, se detectaron unas cifras de CI más altas (6.2% vs. 1.8%) en pacientes nórdicos frente a los del sur.

	Resultados globales n=2001 (%)	Países Mediterráneos n=1353 (%)	Países Norte de Europa n=648 (%)	OR (95% IC)	p-valor
Hipertensión	488 (24.4)	263 (19.4)	255 (34.7)	2.20 (1.78-2.72)	<0.001
DM II	125 (6.2)	86 (6.4)	39 (6.0)	0.94 (0.64-1.39)	n.s.
Dislipemia	320 (15.9)	195 (14.4)	125 (19.3)	1.42 (1.11-1.81)	0.005
Obesidad	468 (23.4)	280 (20.7)	188 (29.3)	1.59 (1.28-1.96)	<0.001
IRC	45 (2.2)	20 (1.5)	25 (3.9)	2.67 (1.47-4.85)	0.001
Tabaquismo	625 (31.2)	406 (30.0)	219 (33.8)	1.19 (0.97-1.45)	n.s.
Historia familiar de IAM	359 (18.0)	232 (17.1)	127 (19.6)	1.16 (0.92-1.48)	n.s.
Cardiopatía isquémica	65 (3.2)	25 (1.8)	40 (6.2)	3.49 (2.10-5.81)	<0.001
ACV	33 (1.6)	17 (1.3)	16 (2.5)	1.99 (0.99-3.96)	n.s.
FRS, \bar{x} (DE)	8.8 (8.6)	7.49 (7.8)	11.42 (9.6)	1.05 (1.04-1.06)	<0.001

Tabla 12. Comparación de los FRCV y ECV entre los dos grupos de países.

Todos los resultados están representados como media y desviación estándar (DE), y como porcentajes para las variables continuas y categóricas, respectivamente.

Los porcentajes indican el número de casos con la covariable del total de pacientes en cada categoría. ACV: Accidente Cerebrovascular. DM II: Diabetes mellitus tipo II. FRS: Framingham Risk Score. IC: Intervalo de confianza. IAM: Infarto agudo de miocardio. IRC: Insuficiencia renal crónica. OR: Odds Ratio.

Asimismo, se analizaron los datos en relación a la ECV y los FRCV en cada uno de los países participantes (Tablas 13-22).

BÉLGICA	Hombres n=36			Mujeres n=14		
	18-45 años	45-65 años	>65 años	18-45 años	45-65 años	>65 años
N=50 (%)	8 (16.0)	20 (40.0)	8 (16.0)	5 (10.0)	8 (16.0)	1 (2.0)
Hipertensión (n=19)	0 (0.0)	11 (57.8)	4 (21.1)	0 (0.0)	4 (21.1)	0 (0.0)
DM II (n=3)	0 (0.0)	2 (66.6)	1 (33.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dislipidemia (n=16)	1 (6.2)	8 (50.0)	4 (25.0)	0 (0.0)	3 (18.8)	0 (0.0)
Obesidad (n=11)	1 (9.1)	4 (36.4)	3 (27.3)	1 (9.1)	2 (18.1)	0 (0.0)
IRC (n=4)	1 (25.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Tabaquismo (n=16)	3 (18.7)	6 (37.5)	3 (18.7)	1 (6.4)	3 (18.7)	0 (0.0)
Historia familiar de IAM (n=7)	0 (0.0)	3 (42.8)	2 (28.6)	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)
Cardiopatía isquémica (n=5)	0 (0.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
ACV (n=0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Tabla 13. BÉLGICA. Pacientes agrupados por sexo e intervalo de edad.

Los porcentajes indican el número de casos con la covariable del total de pacientes en cada categoría. ACV: Accidente Cerebrovascular. DM II: Diabetes mellitus tipo II. IAM: Infarto agudo de miocardio. IRC: Insuficiencia renal crónica.

ALEMANIA	Hombres n=106			Mujeres n=91		
	18-45	45-65	>65	18-45	45-65	>65
	años	años	años	años	años	años
N=197 (%)	48 (24.3)	48 (24.3)	10 (5.0)	39 (19.9)	44 (22.4)	8 (4.1)
Hipertensión (n=75)	7 (9.7)	25 (33.6)	10 (13.7)	4 (5.7)	20 (26.6)	8 (10.7)
DM II (n=14)	1 (7.1)	6 (42.9)	2 (14.3)	1 (7.1)	4 (28.6)	0 (0.0)
Dislipidemia (n=34)	2 (5.9)	15 (44.1)	4 (11.7)	1 (2.9)	10 (29.5)	2 (5.9)
Obesidad (n=64)	12 (18.8)	19 (29.7)	2 (3.1)	11 (17.2)	15 (23.4)	5 (7.8)
IRC (n=2)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)
Tabaquismo (n=103)	27 (26.2)	24 (23.4)	3 (2.9)	22 (21.4)	26 (25.2)	1 (0.9)
Historia familiar de IAM (n=37)	3 (8.1)	12 (32.5)	3 (8.1)	9 (24.3)	9 (24.3)	1 (2.7)
Cardiopatía isquémica (n=15)	2 (13.4)	7 (46.6)	3 (20.0)	1 (6.6)	2 (13.4)	0 (0.0)
ACV (n=7)	1 (14.3)	3 (42.8)	2 (28.6)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)

Tabla 14. ALEMANIA. Pacientes agrupados por sexo e intervalo de edad.

Los porcentajes indican el número de casos con la covariable del total de pacientes en cada categoría.

ACV: Accidente Cerebrovascular. DM II: Diabetes mellitus tipo II. IAM: Infarto agudo de miocardio.

IRC: Insuficiencia renal crónica.

PAÍSES BAJOS	Hombres n=123			Mujeres n=77		
	18-45	45-65	>65	18-45	45-65	>65
	años	años	años	años	años	años
N= 200 (%)	41	59	23	24	34	19
Hipertensión (n=62)	1 (1.6)	27 (43.5)	12 (19.3)	1 (1.6)	9 (14.5)	12 (19.5)
DM II (n=9)	0 (0.0)	6 (66.7)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Dislipidemia (n=30)	0 (0.0)	11 (36.7)	7 (23.4)	1 (3.3)	6 (20.0)	5 (16.6)
Obesidad (n=44)	5 (11.4)	16 (36.4)	5 (11.4)	4 (9.1)	12 (27.2)	2 (4.5)
IRC (n=6)	1 (16.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tabaquismo (n=43)	8 (18.6)	12 (28.0)	3 (7.0)	11 (25.5)	6 (13.9)	3 (7.0)
Historia familiar de IAM (n=33)	5 (15.1)	8 (24.2)	4 (12.2)	1 (3.0)	7 (21.2)	8 (24.3)
Cardiopatía Isquémica (n=9)	0 (0.0)	3 (33.3)	4 (44.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
ACV (n=5)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	3 (60.0)

Tabla 15. PAÍSES BAJOS. Pacientes agrupados por sexo e intervalo de edad.

Los porcentajes indican el número de casos con la covariable del total de pacientes en cada categoría.

ACV: Accidente Cerebrovascular. DM II: Diabetes mellitus tipo II. IAM: Infarto agudo de miocardio.

IRC: Insuficiencia renal crónica.

REINO UNIDO	Hombres n=133			Mujeres n=68		
	18-45 años	45-65 años	>65 años	18-45 años	45-65 años	>65 años
N=201 (%)	40(19.9)	67 (33.3)	26 (12.8)	33 (16.5)	28 (14.0)	7 (3.5)
Hipertensión (n=69)	6 (8.7)	30 (43.5)	16 (23.2)	2 (2.9)	11 (15.9)	4 (5.8)
DM II (n=13)	1 (7.7)	5 (38.5)	4 (30.7)	1 (7.7)	2 (15.4)	0 (0.0)
Dislipidemia (n=43)	2 (4.7)	18 (41.9)	12 (27.9)	2 (4.7)	6 (13.9)	3 (6.9)
Obesidad (n=69)	8 (11.6)	26 (37.7)	10 (14.6)	11 (15.9)	11 (15.9)	3 (4.3)
IRC (n=13)	2 (15.3)	3 (23.2)	6 (46.1)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (7.7)
Tabaquismo (n=57)	14(24.6)	21 (36.8)	3 (5.3)	10 (17.5)	8 (14.1)	1 (1.7)
Historia familiar de IAM (n=50)	6 (12.0)	25 (50.0)	5 (10.0)	7 (14.0)	6 (12.0)	1 (2.0)
Cardiopatía isquémica (n=10)	0 (0.0)	4 (40.0)	5 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1(10.0)
ACV (n=4)	0 (0.0)	3 (75.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Tabla 16. REINO UNIDO. Pacientes agrupados por sexo e intervalo de edad.

Los porcentajes indican el número de casos con la covariable del total de pacientes en cada categoría.

ACV: Accidente Cerebrovascular. DM II: Diabetes mellitus tipo II. IAM: Infarto agudo de miocardio.

IRC: Insuficiencia renal crónica.

EGIPTO	Hombres n=120			Mujeres n=104		
	18-45 años	45-65 años	>65 años	18-45 años	45-65 años	>65 años
N=224 (%)	85 (37.9)	32 (14.4)	3 (1.3)	61 (27.2)	40 (17.9)	3 (1.3)
Hipertensión (n=43)	4 (9.3)	11 (25.7)	2 (4.6)	2 (4.6)	22 (51.2)	2 (4.6)
DM II (n=28)	4 (14.3)	9 (32.1)	2 (7.1)	1 (3.5)	11 (39.3)	1 (3.5)
Dislipidemia (n=30)	5 (16.6)	6 (20.0)	2 (6.7)	1 (3.3)	14 (46.6)	2 (6.7)
Obesidad (n=77)	15 (19.5)	14 (18.2)	1 (1.3)	20 (25.9)	26 (33.8)	1 (1.3)
IRC (n=4)	1 (0.25)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	0 (0.0)
Tabaquismo (n=37)	25 (67.5)	9 (24.3)	1 (2.7)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)
Historia familiar de IAM (n=77)	21 (27.3)	11 (14.3)	2 (2.6)	23 (29.8)	19 (24.7)	1 (1.3)
Cardiopatía isquémica (n=5)	0 (0.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ACV (n=1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1(100.0)

Tabla 17. EGIPTO. Pacientes agrupados por sexo e intervalo de edad.

Los porcentajes indican el número de casos con la covariable del total de pacientes en cada categoría.

ACV: Accidente Cerebrovascular. DM II: Diabetes mellitus tipo II. IAM: Infarto agudo de miocardio.

IRC: Insuficiencia renal crónica.

FRANCIA	Hombres n=201			Mujeres n=127		
	18-45 años	45-65 años	>65 años	18-45 años	45-65 años	>65 años
N=328 (%)	82 (25.0)	95 (29.1)	24 (7.4)	72 (21.7)	47 (14.4)	8 (2.4)
Hipertensión (n=72)	7 (9.7)	29 (40.4)	13 (18.0)	3 (4.1)	16 (22.3)	4 (5.5)
DM II (n=16)	4 (25.0)	2 (12.6)	5 (31.2)	0 (0.0)	5 (31.2)	0 (0.0)
Dislipidemia (n=62)	8 (12.9)	22 (35.5)	13 (21.0)	6 (9.7)	11 (17.7)	2 (3.2)
Obesidad (n=60)	9 (15.0)	23 (38.4)	5 (8.3)	10 (16.6)	12 (20.1)	1 (1.6)
IRC (n=8)	0 (0.0)	3 (37.5)	4 (50.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
Tabaquismo (n=134)	52 (38.8)	25 (18.6)	3 (2.2)	39 (29.1)	14 (10.5)	1 (0.8)
Historia familiar de IAM (n=37)	8 (21.6)	8 (21.6)	7 (18.9)	9 (24.4)	5 (13.5)	0 (0.0)
Cardiopatía isquémica (n=7)	0 (0.0)	1 (14.3)	5 (71.4)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
ACV (n=8)	1 (12.5)	3 (37.5)	3 (37.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)

Tabla 18. FRANCIA. Pacientes agrupados por sexo e intervalo de edad.

Los porcentajes indican el número de casos con la covariable del total de pacientes en cada categoría.
ACV: Accidente Cerebrovascular. DM II: Diabetes mellitus tipo II. IAM: Infarto agudo de miocardio.
IRC: Insuficiencia renal crónica.

ITALIA	Hombres n=77			Mujeres n=123		
	18-45 años	45-65 años	>65 años	18-45 años	45-65 años	>65 años
N=200 (%)	40 (20.2)	31 (15.1)	6 (3.0)	62 (31.1)	49 (24.6)	12 (6.0)
Hipertensión (n=32)	1 (3.1)	7 (21.9)	5 (15.6)	3 (9.4)	7 (21.9)	9 (28.1)
DM II (n=4)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
Dislipidemia (n=12)	0 (0.0)	4 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (50.0)	2 (16.7)
Obesidad (n=18)	1 (5.5)	1 (5.5)	1 (5.5)	6 (33.4)	6 (33.4)	3 (16.7)
IRC (n=0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tabaquismo (n=40)	7 (17.5)	8 (20.0)	0 (0.0)	12 (30.0)	13 (32.5)	0 (0.0)
Historia familiar de IAM (n=25)	4 (16.0)	6 (24.0)	1 (4.0)	2 (8.0)	12 (48.0)	0 (0.0)
Cardiopatía isquémica (n=2)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)
ACV (n=0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Tabla 19. ITALIA. Pacientes agrupados por sexo e intervalo de edad.

Los porcentajes indican el número de casos con la covariable del total de pacientes en cada categoría.
ACV: Accidente Cerebrovascular. DM II: Diabetes mellitus tipo II. IAM: Infarto agudo de miocardio.
IRC: Insuficiencia renal crónica.

MARRUECOS	Hombres n=72			Mujeres n=37		
	18-45 años	45-65 años	>65 años	18-45 años	45-65 años	>65 años
N=109 (%)	37 (33.9)	32 (44.4)	3 (4.2)	20 (18.3)	17 (45.9)	0 (0.0)
Hipertensión (n=10)	0 (0.0)	6 (60.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	3 (30.0)	0 (0.0)
DM II (n=5)	0 (0.0)	4 (80.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
Dislipidemia (n=7)	0 (0.0)	4 (57.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (42.9)	0 (0.0)
Obesidad (n=13)	2 (15.4)	1 (7.7)	1 (7.7)	5 (38.5)	4 (30.7)	0 (0.0)
IRC (n=1)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tabaquismo (n=12)	5 (41.7)	5 (41.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Historia familiar de IAM (n=2)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cardiopatía isquémica (n=0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ACV (n=0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Tabla 20. MARRUECOS. Pacientes agrupados por sexo e intervalo de edad.

Los porcentajes indican el número de casos con la covariable del total de pacientes en cada categoría.
 ACV: Accidente Cerebrovascular. DM II: Diabetes mellitus tipo II. IAM: Infarto agudo de miocardio.
 IRC: Insuficiencia renal crónica.

TURQUÍA	Hombres n=155			Mujeres n=93		
	18-45 años	45-65 años	>65 años	18-45 años	45-65 años	>65 años
N=242 (%)	108(44.6)	44 (18.2)	2 (0.8)	55 (22.7)	36 (14.8)	2 (0.8)
Hipertensión (n=31)	7 (22.6)	12 (38.8)	0 (0.0)	2 (6.4)	9 (29.0)	1 (3.2)
DM II (n=14)	1 (7.1)	5 (35.7)	0 (0.0)	3 (21.5)	5 (35.7)	0 (0.0)
Dislipidemia (n=9)	3 (33.3)	3 (33.3)	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (22.3)	0 (0.0)
Obesidad (n=66)	12 (18.2)	17 (25.8)	0 (0.0)	15 (22.7)	22 (33.3)	0 (0.0)
IRC (n=1)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tabaquismo (n=99)	65 (65.7)	18 (18.2)	0 (0.0)	11 (11.1)	5 (5.0)	0 (0.0)
Historia familiar de IAM (n=48)	14 (29.1)	10 (20.8)	1 (2.1)	13 (27.2)	9 (18.7)	1 (2.1)
Cardiopatía isquémica (n=3)	2 (66.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ACV (n=2)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Tabla 21. TURQUÍA. Pacientes agrupados por sexo e intervalo de edad.

Los porcentajes indican el número de casos con la covariable del total de pacientes en cada categoría.
 ACV: Accidente Cerebrovascular. DM II: Diabetes mellitus tipo II. IAM: Infarto agudo de miocardio.
 IRC: Insuficiencia renal crónica.

ESPAÑA	Hombres n=169			Mujeres n=62		
	18-45 años	45-65 años	>65 años	18-45 años	45-65 años	>65 años
N=231 (%)	68 (29.4)	83 (35.9)	18 (7.8)	29 (12.6)	27 (11.7)	6 (2.6)
Hipertensión (n=75)	7 (9.3)	41 (54.7)	15 (20.0)	1 (1.3)	8 (10.7)	3 (4.0)
DM II (n=18)	0 (0.0)	11 (61.1)	5 (27.7)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.6)
Dislipidemia (n=70)	7 (10.0)	37 (52.9)	11 (15.7)	5 (7.1)	7 (10.0)	3 (4.3)
Obesidad (n=45)	6 (13.3)	22 (48.9)	4 (8.9)	5 (11.1)	7 (15.5)	1 (2.3)
IRC (n=5)	0 (0.0)	3 (60.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tabaquismo (n=75)	23 (30.7)	30 (40.0)	1 (1.3)	11 (14.7)	10 (13.3)	0 (0.0)
Historia familiar de IAM (n=39)	5 (12.8)	21 (53.8)	5 (12.8)	3 (7.8)	5 (12.8)	0 (0.0)
Cardiopatía isquémica (n=7)	0 (0.0)	3 (42.8)	3 (42.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.4)
ACV (n=6)	0 (0.0)	4 (66.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Tabla 22. ESPAÑA. Pacientes agrupados por sexo e intervalo de edad.

Los porcentajes indican el número de casos con la covariable del total de pacientes en cada categoría. ACV: Accidente Cerebrovascular. DM II: Diabetes mellitus tipo II. IAM: Infarto agudo de miocardio. IRC: Insuficiencia renal crónica.

Por último, se realizó una regresión logística multivariante para identificar los factores predictores de un alto FRS (≥ 15). Las variables incluidas en el modelo menor fueron la duración de la enfermedad, el área geográfica, la presencia del antígeno HLA-B27, la forma clínica, dactilitis, entesitis, Psoriasis, uveítis, EII, número de articulaciones inflamadas y dolorosas, BASDAI, ASDAS-PCR, PCR, VSG y EVA global del paciente. Se vio que la puntuación alta en el FRS estaba presente con más frecuencia en aquellos pacientes del Norte de Europa [OR 1.69, $p < 0.001$] frente a los de Países Mediterráneos. Además, se observó que esta alta puntuación se relacionaba con la duración de la enfermedad [OR 1.09, $p < 0.001$], el fenotipo periférico [OR 1.62, $p < 0.01$], la presencia de Psoriasis [OR 1.83, $p < 0.001$], el número de articulaciones dolorosas [OR 1.03, $p < 0.01$] y el nivel elevado de VSG [OR 1.01, $p < 0.05$].

	OR (95% IC)	p-valor ¹
Norte de Europa (ref. Mediterráneos)	1.68 (1.28 – 2.21)	<0.001
Duración de la enfermedad (años)	1.09 (1.08 – 1.11)	<0.001
Forma clínica:		
-Fenotipo mixto (ref. axial)	1.02 (0.76 – 1.37)	n.s.
-Fenotipo periférico (ref. axial)	1.85 (1.25 – 2.75)	0.002
Psoriasis	1.99 (1.47 – 2.69)	<0.001
Dactilitis	0.65 (0.45 – 0.95)	0.024
Número de articulaciones dolorosas	1.03 (1.01 – 1.05)	0.003
VSG	1.01 (1.00 – 1.01)	0.042

Tabla 23. Identificación de potenciales factores predictores de un alto Índice de Framingham (≥15).

Hosmer-Lemeshow test: Hosmer-Lemeshow test: χ^2 square = 8.916, p=0.349

¹p-valor calculado mediante una regresión logística múltiple. Variable resultado: Índice de Framingham ≥15.

IC: Intervalo de confianza. OR: Odds Ratio. Ref.: Referencia. VSG: Velocidad de sedimentación globular.

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

En la era de la aparición de las subespecialidades en Medicina se produjo un alejamiento progresivo del abordaje global e integral del paciente, de manera que los enfermos crónicos y pluripatológicos han sufrido las consecuencias de una práctica clínica fraccionada y delimitada según las competencias de cada área. Sin embargo, en los últimos años el concepto de abordaje multidisciplinar ha cobrado gran importancia, sobre todo en aquellos pacientes crónicos como son los reumatológicos, en los que la colaboración entre departamentos se ha convertido en una tarea fundamental a la hora de tratar a estos enfermos.

En este estudio se muestra la diversidad de comorbilidades y patologías asociadas que presentan los pacientes con Espondiloartritis, entre las que se incluyen la HTA, diabetes y alteraciones del estado psíquico, lo que pone de relieve la necesidad de la participación de diferentes especialidades en el tratamiento de estos enfermos.

En esta sección del trabajo, se analizarán punto por punto los diferentes resultados obtenidos en cuanto a la fatiga y al Riesgo Cardiovascular en los pacientes con Espondiloartritis, con la finalidad de responder a las hipótesis planteadas en la primera parte del documento.

A. LA FATIGA EN EL REGISTRO REGISPONSER

Este estudio muestra la fatiga como un importante síntoma en las personas afectadas con EspA, ya que aparece en un 36.87% de los casos. Estos resultados difieren con respecto a algunos estudios realizados en otros países, que reportan una prevalencia alrededor del 50% [109,155]. Esto puede deberse, en parte, a las diferencias sociodemográficas y ambientales existentes entre los diferentes países, o a la metodología de la recogida de datos.

La media de puntuación del primer ítem del BASDAI registrada en REGISPONSER fue de 4.29 ± 2.90 , mientras que en un estudio publicado por Gossec y colaboradores

en la cohorte DESIR [118], esta media fue superior: 5.7 ± 2.3 . Esta segunda cohorte incluye pacientes con dolor lumbar inflamatorio sugestivo de EspA axial de menos de 3 años de duración [156], es decir, se trata de casos con una posible EspA de reciente inicio. Esta puede ser una de las razones que explican la diferencia entre la intensidad de fatiga hallada entre una cohorte y otra, puesto que la primera incluye pacientes con largo tiempo de evolución, los cuales pueden presentar un fenómeno de “acostumbramiento” a sus síntomas [157], mientras que la segunda incluye enfermos recién diagnosticados en los que la severidad de los síntomas puede ser mayor, así como la sensación de ansiedad y angustia que puede conllevar el diagnóstico reciente de la enfermedad. Por otro lado, los participantes de ambas cohortes difieren en cuanto al fenotipo, ya que la cohorte DESIR incluye únicamente EspA axiales, mientras que la cohorte REGISPONSER incluye tanto axiales como periféricas, lo cual conlleva una gran variabilidad de la sintomatología y, por tanto, de la sensación de fatiga.

A.1. La fatiga en los diferentes subtipos de Espondiloartritis

La primera hipótesis que se planteó al principio de este estudio fue si el nivel de fatiga difiere entre cada uno de los subtipos de Espondiloartritis. En base a nuestros resultados, podemos decir que sí existen diferencias, ya que hemos observado una mayor prevalencia de “fatiga alta” entre los pacientes con EA frente a la ARe y EspA juvenil.

Una posible explicación a estos resultados es, de nuevo, la forma clínica de presentación, debido a que la EA es una forma predominantemente axial y, en cambio, la ARe y la EspA juvenil son formas predominantemente periféricas. Esta diferencia en cuanto a la presentación clínica tiene como resultado una desigualdad en la manifestación de los síntomas, como puede ser la rigidez matutina (presente en mayor medida en las formas axiales), la peor funcionalidad en la EA (provocada por el daño estructural y la anquilosis) y el tipo de dolor. Todos estos síntomas

pueden repercutir en la forma que tiene el paciente de percibir su enfermedad y, como consiguiente, en la sensación de fatiga.

A.2. La fatiga y su relación con las características sociodemográficas

Uno de los datos que más llama la atención en cuanto a las características sociodemográficas asociadas a la presencia de fatiga se refiere al sexo femenino, como factor de riesgo para la aparición de fatiga en comparación con el sexo masculino. En nuestro estudio, el riesgo de fatiga en mujeres es de 1.62; dato muy similar al reportado en el estudio de Gossec y colaboradores, donde el riesgo fue del 1.65 frente a los hombres [118]. Además, estos hallazgos concuerdan con la mayoría de estudios publicados hasta el momento sobre este tema [109,118].

Existen dos argumentos principales para explicar esta relación entre mujer y fatiga. El primero es la coexistencia de Fibromialgia en los pacientes con Espondiloartritis, y en especial de sexo femenino [158]. Se trata de una afección de etiología desconocida en la que existe una amplificación del dolor junto con un mecanismo de sensibilización excesiva del sistema nervioso central [159], y que se caracteriza por dolor crónico osteomuscular generalizado y existencia de otros síntomas como la fatiga, alteraciones del sueño y rigidez. En el año 2016, Bello y colaboradores [160] realizaron un estudio sobre 196 pacientes con Espondiloartritis, y detectaron que el 21.4% de ellos cumplían también criterios para el diagnóstico de Fibromialgia, es decir, coexistían las dos patologías. Curiosamente, este grupo de enfermos eran más frecuentemente mujeres, y presentaban altas puntuaciones en los cuestionarios BASDAI y BASFI, así como una peor respuesta a los tratamientos.

El otro argumento para explicar la asociación entre sexo femenino y fatiga es el efecto del cortisol y el eje hipotálamo-hipofisario gonadal, sugerido por algunos autores en otras enfermedades musculoesqueléticas [161,162]. Parece ser que tanto en las mujeres con Fibromialgia y Síndrome de Fatiga Crónica (CFS) este eje es hipofuncionante y, como consecuencia, aparece una disminución en los niveles de

cortisol y en los niveles de la hormona LH. Esto podría actuar como un factor biológico en la aparición de los síntomas depresivos que se presentan en este tipo de enfermos [161].

Nuestros resultados muestran un mayor nivel de fatiga en aquellos enfermos con un trabajo que incluye alta actividad física; sin embargo, la práctica de un deporte de moderada intensidad de forma habitual actúa como factor protector. En concreto, los participantes de la cohorte REGISPONSER que mostraron un bajo nivel de fatiga, realizaban una media de 4.8 horas de actividad física por semana. Por tanto, el ejercicio aeróbico de moderada intensidad, como caminar, terapia postural y natación, se recomienda en los casos de Espondiloartritis para la prevención de este síntoma [163,164]. Recientemente, Sveaas y colaboradores [165] han publicado los resultados de un ensayo clínico en el que han evaluado, en enfermos con Espondiloartritis Axial, los efectos de un programa de ejercicios supervisados frente a otro grupo de pacientes que no realizan dicho programa. Se vio que la práctica de una serie de ejercicios, que incluían carrera, tonificación muscular y cardiorrespiratorios, mejoraba de forma significativa los niveles de fatiga (medida mediante el primer ítem del BASDAI) y de estrés emocional en relación a aquellos pacientes que no realizaron este programa. Estos autores aportan dos hipótesis acerca de la razón por la que el ejercicio físico mejora estos síntomas: una tiene que ver con el efecto psicológico, que incluye distracción, sensación de autoeficacia e interacción social. La otra hipótesis se basa en los efectos fisiológicos, por los que el ejercicio físico aumenta la transmisión de monoaminas de forma similar al mecanismo de los fármacos antidepresivos, los cuales tienen un efecto inhibitor en el Sistema Nervioso Central [166].

A.3. La fatiga y su relación con el estado psíquico

Los pacientes que han mostrado índices más altos de fatiga en nuestro estudio también han respondido con mayor frecuencia de forma positiva a los puntos 6 y 7 del cuestionario SF-12. Estos ítems corresponden a las preguntas “¿hizo menos de

lo que hubiera querido hacer, por algún problema emocional?” y “¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, por algún problema emocional?”. De acuerdo a los resultados, se puede concluir que los enfermos con fatiga alta presentan una mayor prevalencia de alteración emocional con respecto a aquellos sin fatiga. Sin embargo, al tratarse de un estudio transversal, no se puede concluir si este estado de ánimo es causa o consecuencia de esta comorbilidad.

Existen numerosos artículos que relacionan la fatiga con el estado psicológico; sin embargo, la mayoría se centran en pacientes con EA [123,167,168]. Nuestro estudio aporta, sobre ello, información acerca de otros tipos de Espondiloartritis, tales como la APso y la EspA indiferenciada, de manera que esta asociación se puede extrapolar al conjunto de las Espondiloartritis.

A.4. La fatiga y su relación con algunos aspectos de la enfermedad.

Si analizamos los resultados en relación a las características de la enfermedad, se puede observar que los pacientes con formas axiales presentan de manera significativa mayor nivel de fatiga con respecto a las periféricas. Estas diferencias pueden deberse, como se ha comentado anteriormente, a una desigualdad en la manifestación de los síntomas. De hecho, también se observa una mayor prevalencia de fatiga en aquellos enfermos que presentan dolor lumbar inflamatorio, lo que apoyaría la teoría de que las formas axiales son más propensas a padecer este cansancio exagerado. Existen dos razonamientos que pueden explicar esta asociación entre dolor lumbar inflamatorio y fatiga:

Por un lado, el dolor en sí mismo puede provocar la aparición de fatiga, idea defendida en algunos trabajos donde los propios pacientes consideran el dolor como uno de los principales causantes de la fatiga [120], en cuanto a que deben emplear un mayor esfuerzo mental y físico para combatirla [121]. Además, en el año 2015, Brophy y colaboradores [169] publicaron un estudio realizado sobre 572 casos de

EA, en el que concluyeron que el dolor es el mayor determinante en la aparición de fatiga, apoyándose en el hecho de que aquellos enfermos que fueron tratados con anti-TNF experimentaron una mejora considerable de ésta y del dolor lumbar.

La segunda explicación se fundamenta en las observaciones de que el dolor lumbar inflamatorio característicamente aparece en la segunda mitad de la noche, que ocasiona frecuentemente despertar nocturno y la necesidad de levantarse de madrugada, con el consiguiente cansancio durante el día [167]. Además, algunos autores han defendido la hipótesis de que la propia activación del sistema inmune puede producir alteraciones del sueño [170], y viceversa, el mal descanso nocturno puede desencadenar anomalías en el sistema inmune [171].

Por último, resaltar que nuestros datos muestran que el daño estructural, medido mediante el BASRI, no se asocia a la presencia de fatiga alta. Al igual que ocurre con la funcionalidad, es posible que la fatiga en pacientes con largo tiempo de evolución muestre un fenómeno de adaptación [157], de manera que el daño estructural o la limitación de la movilidad no influya de manera significativa sobre la aparición del cansancio exagerado.

A.5. La fatiga y su relación con la actividad de la enfermedad.

En nuestro estudio, se pone de relieve la relación de la fatiga con la mayoría de parámetros relacionados con el dolor y la actividad de la enfermedad. En concreto, existe una asociación entre la disminución de la funcionalidad (evaluada mediante el BASFI) y la fatiga, de manera que la limitación en la realización de las actividades básicas de la vida diaria puede comportarse como consecuencia del cansancio. Sin embargo, en esta asociación pueden intervenir factores psíquicos como la ansiedad o depresión, que crean un círculo vicioso entre ambos.

Además, se ha visto una asociación entre la fatiga y las valoraciones globales del paciente y del médico, así como con la calidad de vida. Curiosamente, aquellos enfermos con fatiga alta presentaron de forma significativa mayores niveles en los

parámetros inflamatorios, como la PCR y VSG: es decir, la actividad de la enfermedad podría relacionarse directamente con la aparición del cansancio [109].

La fatiga fue menos frecuente en aquellos participantes que recibieron anti-TNF. Estos resultados podrían ser inesperados, ya que normalmente los pacientes que reciben este tipo de tratamiento suelen presentar una enfermedad más severa o resistencia a otros fármacos. Sin embargo, nuestros resultados son similares a otros estudios que demuestran una reducción en la fatiga en más del 50% de enfermos tras 3 años de tratamiento con anti-TNF [172]. Estos datos podrían explicarse gracias a la mejoría de la funcionalidad, del dolor y de los parámetros inflamatorios, todos ellos probablemente relacionados con la aparición de este síntoma [173].

A.6. La fatiga como consecuencia de diferentes síntomas.

La regresión logística multivariante, realizada para evaluar la relación de las diferentes variables y su interacción en la aparición de fatiga, mostró que aquellos factores que se relacionan con la aparición de ésta son: el sexo femenino, el 6º ítem del cuestionario SF-12 (que evalúa el estado mental), EVA dolor vertebral en la última semana, EVA global del paciente, ASQoL (que mide la calidad de vida), y el 5º y 6º ítem del BASDAI. Estos dos ítems del BASDAI evalúan la rigidez a través de las preguntas “¿Cuánta rigidez matutina ha tenido usted al despertarse?” y “¿Cuánto tiempo le dura la rigidez matutina desde que se levanta?”; sin embargo, como se puede observar, la primera se refiere a la intensidad y la segunda a la duración de la misma. Curiosamente, en el análisis multivariante, el 5º ítem actúa como factor de riesgo y el 6º como factor protector en el desarrollo de fatiga; es decir, los enfermos con una rigidez más intensa pero menos duradera presentan mayores niveles de fatiga, y aquellos con una rigidez menos intensa pero más duradera, sufren menos el cansancio extremo. Esto podría explicarse por el hecho de que pacientes con mayor duración de la rigidez suelen ser aquellos con un mayor daño estructural y mayor nivel de anquilosis, que se traduce en duración de la enfermedad más larga. Por tanto, de nuevo podría aparecer el fenómeno de normalización o familiarización

a la fatiga. Esto pone de relieve que la importancia de la rigidez en la aparición del cansancio radica en su intensidad y no tanto en su duración.

Por último, se realizaron dos regresiones lineales multivariantes para determinar la variabilidad atribuible a los diferentes factores, y se vio que el 54% de la fatiga viene explicada por las características y la actividad de la enfermedad, mientras que el sexo y el componente mental explican el 13.5%. Estos resultados colocan al sexo y el componente mental como factores contribuyentes en el desarrollo de la fatiga.

Parece evidente que este cansancio extremo sigue siendo un síntoma muy difícil de evaluar en nuestros pacientes debido, probablemente, a su multicausalidad, como se evidencia en este trabajo. Sin embargo, todos estos resultados responderían afirmativamente a la hipótesis planteada al principio del trabajo, que consideraba la fatiga no como un síntoma esencial de la Espondiloartritis, pero sí como un síntoma consecuente de la interacción de elementos sociodemográficos, psíquicos y relacionados con la enfermedad.

Los estudios futuros deberían centrarse en la fisiopatología de este síntoma y su utilización como un marcador de respuesta a los diferentes tratamientos. Además, la evaluación de la fatiga en cohortes longitudinales permitiría una mejor comprensión de este síntoma y su variación a lo largo del tiempo.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. Una de ellas es la recolección de los datos, que ha sido realizada por diferentes facultativos y en diferentes centros. Esto conlleva también la utilización de diferentes técnicas de laboratorio y calibración a la hora de realizar los análisis clínicos. Sin embargo, por ello mismo, aporta al estudio mayor validez externa. Una segunda limitación fue la no valoración de enfermedades concomitantes que pudieran producir fatiga, como puede ser el hipotiroidismo, la diabetes o la apnea obstructiva del sueño.

B. RIESGO CARDIOVASCULAR Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA POBLACIÓN SELECCIONADA DEL REGISTRO ASAS-COMOSPA

Esta segunda parte del trabajo es, según nuestro conocimiento, el primer estudio que ha evaluado la prevalencia de ECV y FRCV en pacientes con diferentes fenotipos de Espondiloartritis, así como la influencia del área geográfica en el desarrollo de estas comorbilidades.

Hasta ahora, los estudios epidemiológicos que evalúan el Riesgo Cardiovascular se han centrado en la población general. Sin embargo, no se ha evaluado esta prevalencia en los pacientes con Espondiloartritis.

B.1. Características de la población seleccionada del registro ASAS-COMOSPA.

Las características generales de los pacientes seleccionados para este estudio auxiliar del registro ASAS-COMOSPA, son muy similares a las del estudio paterno [150]. Los enfermos de los 10 países escogidos para este análisis presentan una media de edad de 46.1 ± 13.3 años y una duración de la enfermedad de 9.5 ± 10.4 años, frente a los 44 ± 14 años y 8.2 ± 9.4 años, respectivamente, en el estudio paterno.

En cuanto a los fenotipos de Espondiloartritis, nuestros resultados difieren de los del estudio paterno, debido a que en nuestro caso hemos dividido a los pacientes en tres grupos (axial, mixta y periférica), mientras que en el anterior la división se realiza en dos fenotipos: aquellos que tienen algún tipo de afectación axial frente a aquellos que presentan algún tipo de afectación periférica. En base a esto, en la población diana de nuestro estudio, el 39.8% presentan formas axiales, el 50.1% formas mixtas y el 10.1% periféricas. A pesar de esta división en tres fenotipos, nuestros datos son muy similares a los reportados por Bakker y colaboradores [174], en los que analizan el cumplimiento de los criterios ASAS para EspA axial y periférica en el estudio paterno de ASAS-COMOSPA, concluyendo que el 12.3% de los participantes reúnen los criterios para la clasificación de EspA periférica.

En los países seleccionados para este subanálisis, el 25.3% de los enfermos están afectados de Psoriasis y, de entre ellos, el 69.7% presentan un fenotipo periférico. Estos datos se asemejan a los reportados en otros estudios, donde se ha visto una prevalencia de entre el 10-25% de Psoriasis en pacientes con Espondiloartritis [156,175].

De forma global, se observa que el FRCV más prevalente es el tabaco, con una frecuencia del 31.2%. Este porcentaje es considerablemente superior al de la población general en Estados Unidos (del 15% al 20.4%) y de manera global en Europa (que oscila entre el 15% en Alemania y el 22.2% en España) [176,177]. Clásicamente se ha detectado un mayor porcentaje de tabaquismo en pacientes con Espondiloartritis con respecto al resto de la población. Esto supone no sólo un efecto perjudicial a nivel vascular, sino que se ha observado un empeoramiento de la actividad de la enfermedad, de la funcionalidad, así como una mayor afectación radiográfica a nivel axial [178]. Al tabaquismo, le sigue la hipertensión, con una frecuencia del 24.4%, seguida de la obesidad, con un 23.4%.

B.2. Riesgo Cardiovascular y Enfermedad Cardiovascular según el fenotipo de Espondiloartritis.

Numerosos estudios sugieren un incremento del riesgo de hipertensión, DM II, obesidad y dislipemia en los dos subtipos más comunes de Espondiloartritis: APso [179,180] y EA [144,179], comparado con la población general. Sin embargo, algunos trabajos que evalúan el riesgo cardiovascular entre ambas enfermedades, han aportado resultados contradictorios. Por ejemplo, Mok y colaboradores [181] sostienen que los pacientes con APso presentan una mayor prevalencia de obesidad y de dislipidemia frente a aquellos con EA; no obstante, Castañeda y colaboradores [182] mostraron en 2015 que los enfermos de EA presentaban mayor riesgo de aparición de estas dos comorbilidades con respecto a la APso. Estas discrepancias pueden deberse al hecho de que tales estudios se centran únicamente en estos dos subtipos, sin compararlos con el resto.

El presente análisis, realizado sobre la base de datos ASAS-COMOSPA, es el primero que analiza el Riesgo Cardiovascular teniendo en cuenta los fenotipos de la Espondiloartritis.

Nuestros resultados muestran que los pacientes con formas axiales exhiben una menor prevalencia de FRCV tradicionales (hipertensión, DM II, dislipidemia y obesidad) con respecto a aquellos con fenotipos mixtos y/o periféricos. Esto puede conllevar a la menor prevalencia de cardiopatía isquémica (2.4%, 3.2% y 7.0%, para fenotipos axiales, mixtos y periféricos, respectivamente) y ACV (1.5%, 1.6% y 2.5%, para fenotipos axiales, mixtos y periféricos, respectivamente) en este tipo de enfermos. En relación a estos hallazgos, datos previamente publicados en diferentes estudios sugieren que las formas predominantemente axiales de EspA se relacionan con una menor prevalencia de hipertensión, dislipemia, DM II y obesidad con respecto a la APso [181] (forma predominantemente periférica). Sin embargo, existe un FRCV clásico que se ha mostrado más prevalente en las formas axiales con respecto al resto: se trata del tabaquismo. Además de ser de forma global más frecuente en enfermos con EspA con respecto a la población general, los enfermos del subtipo EA han sido clásicamente los más fumadores de entre el todo el grupo de las EspA [181,182].

Estudios previos han demostrado un incremento del riesgo de mortalidad de causa cardiovascular en enfermos con EA y APso [183], con una prevalencia de eventos cardiovasculares similar en ambos subtipos [178,182]. Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, estos estudios no han considerado el fenotipo clínico de la enfermedad. El trabajo que presentamos sí es, hasta donde alcanza nuestra información, el primero que muestra que la Cardiopatía Isquémica es menos frecuente en las formas axiales con respecto a las periféricas (2.4% vs. 7.0%). Además, la menor prevalencia de eventos en este fenotipo concuerda con el resto de resultados que demuestran que estos pacientes exhiben menos FRCV clásicos (como la hipertensión, obesidad, DM II, dislipemia e historia Familiar de IAM) en oposición a las formas mixtas y/o periféricas.

La menor prevalencia de FRCV y ECV en estas formas clínicas puede ser explicada por la menor actividad inflamatoria en estos pacientes, que resulta en un decremento del estado proinflamatorio y, consecuentemente, en una reducción de los FRCV clásicos, como la dislipemia o la diabetes. Sin embargo, en nuestro estudio no existen diferencias significativas entre las formas periféricas y mixtas, aunque sí es cierto que las formas mixtas de EspA muestran mayores niveles de actividad inflamatoria con respecto a las axiales y periféricas. Estos resultados son indicativos de que un estado inflamatorio en el momento de inclusión, así como una historia de baja actividad inflamatoria durante la progresión de la enfermedad, pueden explicar esta reducción de ECV en pacientes con Espondiloartritis Axial.

Cada vez es más evidente el papel de la inflamación en la patogénesis de la aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares en la población general [184]. Se ha visto que un gran número de moléculas proinflamatorias presentes de forma elevada en enfermos reumáticos, como son la PCR, el fibrinógeno y citoquinas (TNF, IL-6 e IL-1), juegan un papel importante en el desarrollo de aterosclerosis en estos pacientes [185], de manera que la inflamación interviene desde el momento de la formación de la placa de ateroma hasta su ruptura [186]. Una prueba de la implicación de estas citoquinas en la enfermedad cardiovascular es el efecto que tiene la terapia anti-TNF α sobre la aterosclerosis subclínica. Un estudio publicado en 2011 por Tam y colaboradores, demostró en enfermos de APso una reducción del grosor de la íntima media carotídea tras tratamiento con anti-TNF α durante 6 meses, lo que sugirió una reducción del riesgo cardiovascular [187].

Sin embargo, un estudio realizado sobre pacientes reumáticos seguidos de forma periódica, ha mostrado que, a pesar de una baja actividad inflamatoria, la prevalencia de enfermedad cardiovascular en estos enfermos con enfermedad reumática inflamatoria sigue siendo mayor que en individuos sanos [182]. Es por ello que el estado inflamatorio crónico, como puede ser la APso, se debe considerar un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular [188], ya que se ha visto que causa una alteración en el perfil lipídico de los pacientes, con una disminución de los niveles séricos de colesterol total, LDL y HDL.

La disminución de los tres tipos de colesterol en estos pacientes, siendo la más pronunciada en los niveles de HDL, incrementaría el índice aterogénico de forma secundaria [189].

Deben considerarse, además, otros factores para explicar esta diferencia en relación al riesgo cardiovascular entre los fenotipos. Probablemente, otra de las causas que explican su mayor prevalencia en los pacientes con formas periféricas de EspA es la inactividad física como resultado de un daño articular progresivo. A diferencia de éstos, los pacientes con formas axiales suelen realizar mayor ejercicio físico, ya que éste mejora el dolor lumbar, y en la mayoría de los casos la movilidad de las articulaciones periféricas no está limitada. Así, enfermos con APso muestran, según otros estudios, bajos niveles de actividad física [190], mientras que en aquellos con AR se ha visto una asociación entre la inactividad física y el incremento del RCV [191] (siendo ambas patologías de predominio periférico).

B.3. Riesgo Cardiovascular y Enfermedad Cardiovascular según el área geográfica.

La comparación de los dos grupos poblacionales (países el Norte de Europa frente a Países Mediterráneos) sugiere que los pacientes con EspA de estas dos regiones presentan diferencias en cuanto al fenotipo de la enfermedad, enfermedad cardiovascular y factores de riesgo cardiovascular clásicos. Concretamente, los enfermos de EspA del Norte de Europa mostraron menor prevalencia de afectación axial, así como una media de edad más alta, mayor duración de la enfermedad, manifestaciones extraarticulares y mayor prevalencia del antígeno HLA-B27 frente a los pacientes de los Países Mediterráneos. Estos resultados están en la línea de algunos estudios epidemiológicos que aportan datos acerca de la distribución global del antígeno HLA-B27 [19]. Concretamente, en países Escandinavos este antígeno es común entre la población general (15-25%) [30], mientras que en países árabes es poco corriente (2-5%) [31].

En relación al riesgo cardiovascular, los pacientes del Norte de Europa mostraron mayor prevalencia de factores de FRCV clásicos (como son obesidad, hipertensión,

dislipidemia y IRC), así como eventos cardiovasculares (cardiopatía isquémica) frente a los de los Países Mediterráneos. Esta mayor frecuencia de eventos cardiovasculares en el Norte de Europa puede ser debida a una media de edad mayor y de duración de la enfermedad mayor, ambas relacionadas con el desarrollo de ECV [145,192]. Del mismo modo, se ha descrito un síndrome cardíaco asociado al HLA-B27 consistente en insuficiencia aórtica y bloqueo atrio-ventricular [193] que demuestra la implicación de este antígeno en la patogénesis cardiovascular. Sin embargo, la mayor prevalencia de afectación periférica observada en esta área geográfica puede también contribuir al incremento del desarrollo de eventos cardiovasculares observados en estos pacientes.

La prevalencia del perfil de riesgo cardiovascular observada en nuestro estudio fue diferente a la conocida en individuos sanos de cada área geográfica. Específicamente, en el Norte de Europa la prevalencia de obesidad fue estimada en el 11.8% de individuos sanos (en concreto en Países Bajos) [194,195], mientras que nuestros resultados muestran una frecuencia del 29.30% en enfermos de EspA. Sin embargo, la frecuencia global de dislipemia, hipertensión y DM II fue similar en individuos sanos (23.2%, 31.4% y 7.9%, respectivamente) y en pacientes con EspA (19.3%, 34.7% y 6.0%, respectivamente). En relación a los individuos sanos de países del Área Mediterránea, se observó que la prevalencia estimada de hipertensión, dislipidemia y DM II fue de 42.6%, 49.5% y 13.6%, respectivamente (en concreto en la población española) [196,197] y de 19.4%, 14.4% y 6.4% en los enfermos con EspA. Con respecto a la obesidad, se observó una prevalencia estimada del 29.7% en individuos sanos frente al 20.7% en pacientes con EspA.

B.4. Factores asociados a un alto Riesgo Cardiovascular

Por último, se evaluaron posibles factores predictores asociados a un alto índice de Framingham (≥ 15). Se confirmó la asociación del área geográfica (en concreto el área del Norte de Europa) con el desarrollo de elevado RCV, así como la influencia del fenotipo de la EspA, siendo las formas periféricas las más asociadas a un mayor

Índice de Framingham. Por último, destacar la Psoriasis como importante factor asociado al RCV. Se ha visto recientemente un incremento del 43% del riesgo de ECV en pacientes con APso con respecto a la población general [188], y del 40% en aquellos con afectación únicamente cutánea [198]. Sin embargo, es difícil estimar el RCV atribuible a la APso debido a la posible carga cardiovascular que la propia enfermedad de la piel confiere a estos enfermos [199].

La evaluación del RCV en estos pacientes obtenida del registro ASAS-COMOSPA también presenta algunas limitaciones. En primer lugar, el estudio fue realizado sobre 2001 participantes de entre los 3984 que conformaban el registro ASAS-COMOSPA, lo cual puede interferir en su validez externa. En segundo lugar, la prevalencia de ECV puede haber sido infraestimada debido a la incapacidad de algunos pacientes para participar en el estudio o debido a muerte prematura. Finalmente, la prevalencia de comorbilidades cardiovasculares en estos enfermos fue muy variable entre los diferentes países. Este hallazgo puede deberse a diferencias socioeconómicas, que repercuten en el sistema de salud de cada país, y a diferencias relativas a la dieta, genética y ambiental; sin embargo, también es posible que pueda haberse visto influido por el tipo de selección utilizado en cada país.

En resumen, nuestros resultados parecen indicar que el fenotipo de la EspA y las características sociodemográficas se asocian al RCV observado en las dos áreas geográficas. Un mejor conocimiento de la relación entre EspA y comorbilidades cardiovasculares sería útil para el desarrollo de una intervención integral en la prevención de las enfermedades cardiovasculares, y así minimizar el impacto del RCV y mejorar los resultados en el paciente a largo plazo.

CONCLUSIONS

7. CONCLUSIONS

- a) Fatigue is an important and complex symptom in patients with Spondyloarthritis, which appears due to the interaction of socio-demographic, psychological and disease-related factors. Specifically, the most important elements that are associated to fatigue are disease activity and disease-related factors, whereas emotional component and gender also contribute, although to a lesser extent, to the development of this comorbidity.
- b) Fatigue is different among the subtypes of Spondyloarthritis, being more frequent in patients with Ankylosing Spondylitis. This difference can be explained by the higher prevalence of some symptoms in this clinical form, such as inflammatory back pain, stiffness and poor functionality.
- c) Axial Spondyloarthritis patients exhibited a lower prevalence of traditional cardiovascular risk factors (i.e. hypertension, obesity, diabetes and dyslipidemia) than patients with peripheral and/or mixed phenotypes, and this could be associated to a lower development of cardiovascular events as Ischaemic Heart Disease.
- d) As opposed to Mediterranean, Northern European countries showed a lower prevalence of axial involvement, as well as higher prevalence of traditional cardiovascular risk factors (i.e. hypertension, obesity and dyslipidemia) and cardiovascular comorbidities (i.e. ischaemic heart disease).
- e) The higher prevalence of peripheral involvement observed in Northern European countries might also contribute to increased development of CV risk factors observed in these patients, suggesting the association between phenotype and cardiovascular risk.

REFERENCIAS

8. REFERENCIAS

1. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet (London, England)*. 2011 Jun 18;377(9783): 2127–37. doi:10.1016/S0140-6736(11)60071-8.
2. Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis, Reiter's Disease, the Intestinal Arthropathies, and Behcet's Syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1974 Sep;53(5):343–64.
3. François RJ, Braun J, Khan MA. Entheses and Enthesitis: A Histopathologic Review and Relevance to Spondyloarthritides. *Curr Opin Rheumatol* 2001 Jul;13(4):255–64.
4. Sieper J, Braun J, Dougados M, Baeten D. Axial Spondyloarthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Jul 9;1:15013. doi:10.1038/nrdp.2015.13.
5. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2017; 376:957-970. doi: 10.1056/NEJMra1505557
6. Thomas GP, Brown MA. Genetics and Genomics of Ankylosing Spondylitis. *Immunol Rev* 2010;233:162–80. doi:10.1111/j.0105-2896.2009.00852.x.
7. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, Tang JP, Taurog JD. Spontaneous Inflammatory Disease in Transgenic Rats Expressing HLA-B27 and Human Beta 2m: An Animal Model of HLA-B27-Associated Human Disorders. *Cell* 1990 Nov 30;63(5):1099–1112.
8. Young AC, Zhang W, Sacchettini JC, Nathenson SG. MHC Class I-Peptide Interactions and TCR Recognition. *Cancer Surv* 1995;22: 17–36.
9. Atagunduz P, Appel H, Kuon W, Wu P, Thiel A, Kloetzel PM, Sieper J. HLA-B27-Restricted CD8+ T Cell Response to Cartilage-Derived Self Peptides in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005 Mar;52(3):892–901.
10. Taurog JD, Dorris ML, Satumtira N, Tran TM, Sharma R, Dressel R, van den Brandt J, Reichardt HM. Spondylarthritis in HLA-B27/Human beta2-Microglobulin-Transgenic Rats Is Not Prevented by Lack of CD8. *Arthritis Rheum*. 2009 Jul;60(7):1977–84. doi:10.1002/art.24599.
11. Kollnberger S, Bird L, Sun MY, Retiere C, Braud VM, McMichael A, Bowness P. Cell-Surface Expression and Immune Receptor Recognition of HLA-B27 Homodimers. *Arthritis Rheum*. 2002 Nov;46(11):2972–82. doi:10.1002/art.10605.
12. Austin RC. The Unfolded Protein Response in Health and Disease. *Antioxid Redox Signal* 2009 Sep;11(9):2279–87. doi:10.1089/ars.2009.2686.
13. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, Smith JA, Sowders DP, Colbert RA. HLA-B27 Misfolding and the Unfolded Protein Response Augment IL-23 Production and Are Associated with Th17 Activation in Transgenic Rats. *Arthritis Rheum*. 2009 Sep;60(9):2633–43. doi:10.1002/art.24763.
14. Kanaseki T, Blanchard N, Hammer GE, Gonzalez F, Shastri N. ERAAP Synergizes with MHC Class I Molecules to Make the Final Cut in the Antigenic Peptide Precursors in the Endoplasmic Reticulum. *Immunity* 2006 Nov;25(5): 795–806. doi:10.1016/j.immuni.2006.09.012.

15. Brown MA, Kenna T, Wordsworth BP. Genetics of Ankylosing Spondylitis--Insights into Pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016 Feb;12(2): 81–91. doi:10.1038/nrrheum.2015.133.
16. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, Steinhart AH, et al. A Genome-Wide Association Study Identifies IL23R as an Inflammatory Bowel Disease Gene. *Science* 2006 Dec 1;314(5804): 1461–63. doi:10.1126/science.1135245.
17. Mielants H, De Vos M, Goemaere S, Schelstraete K, Cuvelier C, Goethals K, et al. Intestinal Mucosal Permeability in Inflammatory Rheumatic Diseases. II. Role of Disease. *J Rheumatol* 1991 Mar;18(3):394–400.
18. Danoy P, Pryce K, Hadler J, Bradbury LA, Farrar C, J Pointon, Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium, et al. Association of Variants at 1q32 and STAT3 with Ankylosing Spondylitis Suggests Genetic Overlap with Crohn's Disease. *PLoS Genet.* 2010 Dec 2;6(12):e1001195. doi:10.1371/journal.pgen.1001195.
19. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SB, Chao CC, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 Induces Spondyloarthropathy by Acting on ROR-γt+ CD3+CD4-CD8- Enthesial Resident T Cells. *Nat Med.* 2012 Jul 1;18(7):1069–76. doi:10.1038/nm.2817.
20. Lories RJ, McInnes IB. Primed for Inflammation: Enthesis-Resident T Cells. *Nat Med* 2012 Jul 6;18(7):1018–19. doi:10.1038/nm.2854.
21. Davis JC. Understanding the Role of Tumor Necrosis Factor Inhibition in Ankylosing Spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 2005 Feb;34(4):668–77. doi:10.1016/j.semarthrit.2004.08.005.
22. Kontoyiannis D, Pasparakis M, Pizarro TT, Cominelli F, Kollias G. Impaired On/Off Regulation of TNF Biosynthesis in Mice Lacking TNF AU-Rich Elements: Implications for Joint and Gut-Associated Immunopathologies. *Immunity.* 1999 Mar;10(3):387–98.
23. Armaka M, Apostolaki M, Jacques P, Kontoyiannis DL, Elewaut D, George Kollias G. Mesenchymal Cell Targeting by TNF as a Common Pathogenic Principle in Chronic Inflammatory Joint and Intestinal Diseases. *J Exp Med* 2008 Feb 18;205(2):331–37. doi:10.1084/jem.20070906.
24. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, et al. Dickkopf-1 Is a Master Regulator of Joint Remodeling. *Nat Med.* 2007 Feb;13(2): 156–63. doi:10.1038/nm1538.
25. Uderhardt S, Diarra D, Katzenbeisser J, David JP, Zwerina J, Richards W, et al. Blockade of Dickkopf (DKK)-1 Induces Fusion of Sacroiliac Joints. *Ann Rheum Dis* 2010 Mar;69(3):592–97. doi:10.1136/ard.2008.102046.
26. Sieper J, Appel H, Braun J, Rudwaleit M. Critical Appraisal of Assessment of Structural Damage in Ankylosing Spondylitis: Implications for Treatment Outcomes. *Arthritis Rheum* 2008 Mar;58(3):649–56. doi:10.1002/art.23260.
27. Lories RJ, Derese I, de Bari C, Luyten FP. Evidence for Uncoupling of Inflammation and Joint Remodeling in a Mouse Model of Spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2007 Feb;56(2):489–97. doi:10.1002/art.22372.

28. Lories RJ, Luyten FP, de Vlam K. Progress in Spondylarthritis. Mechanisms of New Bone Formation in Spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(2):221. doi:10.1186/ar2642.
29. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of Spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012 Aug;38(3):441-76. doi:10.1016/j.rdc.2012.09.003.
30. Johnsen K, Gran JT, Dale K, Husby G. The prevalence of ankylosing spondylitis among Norwegian Samis (Lapps). *J Reumatol*. 1992 Oct;19(10):1591-4
31. Mustafa KN, Hammoudeh M, Khan MA. HLA-B27 Prevalence in Arab Populations and Among Patients with Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatology*. 2012 Aug;39(8):1675-77. doi:10.3899/jrheum.120403.
32. Hukuda S, Minami M, Saito T, Mitsui H, Matsui N, Komatsubara Y, et al. Spondyloarthropathies in Japan: Nationwide Questionnaire Survey Performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society. *J Rheumatol*. 2001 Mar;28(3):554-59.
33. Reveille JD, Hirsch R, Dillon CF, Carroll MD, Weisman MD. The Prevalence of HLA-B27 in the US: Data From the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2009. *Arthritis Rheum*. 2012 May;64(5):1407-11. doi:10.1002/art.33503.
34. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 2006;54:569-78.
35. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA* 1977;237:2613-4.
36. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E. New Criteria for Inflammatory Back Pain in Patients with Chronic Back Pain: A Real Patient Exercise by Experts from the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6): 784-88. doi:10.1136/ard.2008.101501.
37. Siebert S, Fragoulis G, McInnes I. Spondyloarthritis: Pathogenesis, clinical aspects and diagnosis. Eular on-line course of Rheumatic Diseases. Module 6. 2007-2017 EULAR.
38. Torre Alonso JC. De la clínica al tratamiento: Dactilitis: evaluación, implicaciones pronósticas y abordaje terapéutico. *Reumatol Clin* 2007;3 Supl E2:7-9. Vol 3.
39. McGonagle DS, Gibbon W, O'Connor P, Green M, Pease C, Emery P. Characteristic magnetic resonance imaging enthesal changes of knee synovitis in spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1988;41:694-700.
40. Oliveri I, Salvarani C, Cantani F, Scarano E, Padula A, Niccoli L, et al. Fast spin echo-T2-weighted sequences with fat saturation in dactylitis of spondyloarthritis. No evidence of enthesal involvement of the flexor digitorum tendons. *Arthritis Rheum*. 2002;46(11):2964-7.
41. Gratacós J. Manifestaciones extraarticulares y complicaciones de la Espondilitis Anquilosante. *Reumatol Clin* 2005;1(1):25-31. doi:10.1016/S1699-258X(05)72709-1
42. Bacchiaga AB, Balbi GG, Ochtrop ML, de Andrade FA, Levy RA, Baraliakos X. Ocular Involvement in Patients with Spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Mar 18. doi:10.1093/rheumatology/kex057.

43. Bañares A, Hernández-García C, Fernández-Gutiérrez B, Jover JA. Eye Involvement in the Spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 1998 Nov;24(4):771-84
44. Zeboulon N, M. Dougados, Gossec L. Prevalence and Characteristics of Uveitis in the Spondyloarthropathies: A Systematic Literature Review. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jul;67(7):955–59. doi:10.1136/ard.2007.075754.
45. Agrawal RV, Murthy S, Sangwan V, Biswas J. Current approach in diagnosis and management of anterior uveitis. *Indian J Ophthalmol*. 2010 Jan-Feb;58(1):11-9. doi:10.4103/0301-4738.584668.
46. Smith JR. HLA-B27 associated uveitis. *Ophtalmol Clin North AM*. 2002;15:297-307.
47. Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, Neimann AL, Berlin JA, Margolis DJ. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol*. 2005 Dec;141(12):1537-41.
48. Puig-Sanz L. La psoriasis, ¿una enfermedad sistémica? *Actas Dermosifilogr*. 2007;98:396-402.
49. Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, Barnetche T, Paul C, Richard MA, et al. Prevalence of Undiagnosed Psoriatic Arthritis among Psoriasis Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Aug;73(2):242–48. doi:10.1016/j.jaad.2015.05.001.
50. Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, Lindsay M, Korendowych E, Robinson G, et al. Axial Disease in Psoriatic Arthritis Study: Defining the Clinical and Radiographic Phenotype of Psoriatic Spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:701–7. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209853.
51. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017 May 25;376(21):2095–96. doi:10.1056/NEJMc1704342.
52. Voulgari PV. Rheumatological Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Ann Gastroenterol*. 2011;24(3):173–180.
53. Gratacós J y Moreno M. Artritis asociada a Enfermedad Inflamatoria Intestinal y otras artritis enteropáticas. Manual SER de enfermedades reumáticas. pp 279-280. *Elsevier*. 2014.
54. Baeten D, Demetter P, Cuvelier CA, Kruithof E, Van Damme N, De Vos M, et al. Macrophages Expressing the Scavenger Receptor CD163: A Link between Immune Alterations of the Gut and Synovial Inflammation in Spondyloarthropathy. *J Pathol*. 2002 Mar;196(3):343–50. doi:10.1002/path.1044.
55. Mielants H, Veys EM. The gut in the spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 1990 Jan;17(1):7-10.
56. Ozkan Y. Cardiac Involvement in Ankylosing Spondylitis. *J Clin Med Res*. 2016 Jun;8(6):427–30. doi:10.14740/jocmr2488w.
57. O'Neill TW, Bresnihan B. The heart in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1992;51(6):705-706.
58. Bergfeldt L. HLA-B27-Associated Cardiac Disease. *Ann Intern Med*. 1997 Oct 15;127:621–29.

59. Ryall NH, Hellivvell PS. A critical review of ankylosing spondylitis. *Critical Reviews in Physical Medicine and Rehabilitation*. 1998;10:256-301.
60. Kinsella TD, Johnson LG, Ian R. Cardiovascular manifestations of ankylosing spondylitis. *Can Med Assoc J*. 1974;111:1309-11.
61. Roldan CA, Chavez J, Wiest PW, Qualls Cr, Crawford MH. Aortic root disease and valve disease associated with ankylosing spondylitis. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(5):1397-1404.
62. Moyssakis I, Gialafos E, Vassiliou VA, Boki K, Votteas V, Sfrikakis PP, et al. Myocardial Performance and Aortic Elasticity Are Impaired in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2009 May-Jun;38(3):216–21. doi:10.1080/03009740802474672.
63. Kazmierczak J, Peregud-Pogorzelska M, Biernawska J, Przepiera-Bedzak H, Goracy J, Brzosko I, et al. Cardiac Arrhythmias and Conduction Disturbances in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Angiology*. 2007 Dec-2008 Jan;(6):751–56. doi:10.1177/0003319707299208.
64. Dik VK, Peters MJ, Dijkmans PA, Van der Weijden MA, De Vries MK, Dijkmans BA, et al. The Relationship between Disease-Related Characteristics and Conduction Disturbances in Ankylosing Spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(1):38–41. doi:10.3109/03009740903096101.
65. Collantes-Estévez E. New paradigms in the diagnosis and classification of the spondyloarthritis. *Reumatol Clin*. 2013 Jul-Aug;9(4):199-200. Doi:10.1016/j.reuma.2013.04.002.
66. Bennett PH, Bruch TA. Population Studies of the Rheumatic Diseases. Amsterdam, Excerpta Medica Foundation. 1968, pp 456-457.
67. Kellgren JH, Jeffrey MR. Epidemiology of chronic rheumatism, Atlas of Standard Radiographs in Arthritis. Vol II. Oxford, Blackwell Scientific Publications. 1963, pp36-40.
68. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984 Apr;27(4):361-8.
69. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EM, Sivera F, Coates LC, et al. Severity of Baseline Magnetic Resonance Imaging-Evident Sacroiliitis and HLA-B27 Status in Early Inflammatory Back Pain Predict Radiographically Evident Ankylosing Spondylitis at Eight Years. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov;58(11):3413–18. doi:10.1002/art.24024.
70. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoart*. 1990;57:85-89.
71. Dougados M, van der Linden A, Juhlin R, et al. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991;34:1218-27.
72. Rudwaleit M, Khan M, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis. Do we need new criteria? *Arthritis Rheum*. 2005;52:1000-8.
73. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing L, Akkoc N, Brandt J, et al. The Development of Assessment of SpondyloArthritis International Society Classification

- Criteria for Axial Spondyloarthritis (Part II): Validation and Final Selection. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):777–83. doi:10.1136/ard.2009.108233.
74. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society Classification Criteria for Peripheral Spondyloarthritis and for Spondyloarthritis in General. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):25–31. doi:10.1136/ard.2010.133645.
 75. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing Spondylitis: An Overview. *Ann Rheum Dis*. 2002 Nov;61(Suppl 3): iii8-iii18. doi:10.1136/ard.61.suppl_3.iii8.
 76. Collantes-Estévez E. Espondilitis Anquilosante. Manual SER de enfermedades reumáticas. pp 261-269. *Elsevier*. 2014.
 77. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3:55-78.
 78. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H and CASPAR Study Group. Classification Criteria for Psoriatic Arthritis: Development of New Criteria from a Large International Study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665–73. doi:10.1002/art.21972.
 79. Mathew AJ, Danda D, Gaston H. A. Infection and arthritis. Reactive arthritis. Lyme. Whipple. HIV. Viral arthritis. Septic arthritis. Eular on-line course of Rheumatic Diseases. Module 11. pp.16-26 2007-2017 EULAR.
 80. Braun J, Kingsley G, van der Heijde D, et al. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Rheactive Arthritis, Berlin, Germany, July 3-6, 1999. *J Rheumatol* 2000;27:2185-92.
 81. Hill Gaston JS, and Lillicrap MS. Arthritis Associated with Enteric Infection. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003 Apr;17(2):219–39.
 82. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Engl J Med*. 2016 Sep 29;375(13):1303. doi:10.1056/NEJMc1609622.
 83. Wang R, Gabriel SE, Ward MM. Progression of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis to Ankylosing Spondylitis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jun;68(6):1415-21. doi:10.1002/art.39542.
 84. Collantes-Estévez E, Espinoza LR. Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. What Brings the New Concept? *Clin Rheum*. 2015 Feb;34(2):195–97. doi:10.1007/s10067-014-2805-x.
 85. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2286-91.
 86. Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with Ankylosing Spondylitis. *Ann Rheum Diseases*. 2009 Jan;68(1):18–24. doi:10.1136/ard.2008.094870.
 87. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol*. 1994 Sep;21(9):1694-8.

88. Garrido-Castro JL, Medina-Carnicer R, Schiottis R, Galisteo AM, Collantes-Estevez E, Gonzalez-Navas C. Assessment of Spinal Mobility in Ankylosing Spondylitis Using a Video-Based Motion Capture System. *Man Ther.* 2012 Oct;17(5):422–26. doi:10.1016/j.math.2012.03.011.
89. Calin A, Garret S, Whitelock H, Kennedy LG, O’Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol.* 1994 Dec;21(12):2281-5.
90. Machado P, Landewé R, Braun J, Hermann KG, Baraliakos X, Baker D, et al. A stratified model for health outcomes in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Oct;70(10):1758-64. doi:10.1136/ard.2011.150037.
91. MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum.* 1998 Dec;41(12):2263-70.
92. Creemers MC, Franssen MJ, van’t Hof MA, Gribnau FW, van de Putte LB, et al. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis.* 2005 Jan;64(1):127-9.
93. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003 Jan;62(1):20-6.
94. Schmidt S, Vilagut G, Garin O, Cunillera O, Tresserras R, Brugalat P, et al. Normas de referencia para el Cuestionario de Salud SF-12 versión 2 basadas en población general de Cataluña. *Med Clin (Barc).* 2012;139(14):613-625.
95. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy Interventions for Ankylosing Spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD002822. doi:10.1002/14651858.CD002822.pub3.
96. Wanders A, Heijde Dv, Landewé R, Béhier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005 Jun;52(6):1756-65.
97. van der Horst-Bruinsma IE, Clegg DO, Dijkmans BA. Treatment of ankylosing spondylitis with disease modifying antirheumatic drugs. *Clin Exp Rheumatol.* 20;S67-S70 (2002).
98. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 Update of the ASAS-EULAR Management Recommendations for Axial Spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jun;76(6):978–91. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210770.
99. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, et al. Efficacy of Adalimumab in the Treatment of Axial Spondylarthritis without Radiographically Defined Sacroiliitis: Results of a Twelve-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Followed by an Open-Label Extension up to Week Fifty-Two. *Arthritis Rheum.* 2008 Jul;58(7):1981–91. doi:10.1002/art.23606.

100. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor α blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Jun;63(6):665-70.
101. van der Heijde D, Landewé R, Baraliakos X, Houben H, van Tubergen A, Williamson P, et al. Radiographic Findings Following Two Years of Infliximab Therapy in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2008 Oct;58(10):3063–70. doi:10.1002/art.23901.
102. Baeten D, Sieper D, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med*. 2015 Dec 24;373(26):2534–48. doi:10.1056/NEJMoa1505066.
103. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, Aelion JA, Blanco R, Jui-Cheng T, et al. Secukinumab Efficacy in Anti-TNF-Naïve and Anti-TNF-Experienced Subjects with Active Ankylosing Spondylitis: Results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):571-592. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210023.
104. Castañeda S, Vicente EF, González-Gay MA. Additional Proposals to Reduce Comorbidity in Patients with Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases: Comment on 'Points to Consider for Reporting, Screening for and Preventing Selected Comorbidities in Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases in Daily Practice: A EULAR Initiative' by Baillet et al. *Ann Rheum Dis*. 2016 Aug;75(8):355. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209836.
105. Baillet A, Gossec L, Carmona L, Wit Md, van Eijk-Hustings Y, Bertheussen H, et al. Points to Consider for Reporting, Screening for and Preventing Selected Comorbidities in Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases in Daily Practice: A EULAR Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):965–73. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209233.
106. Kerekes G, Nurmohamed MT, González-Gay MA, Seres I, Paragh G, Kardos Z, et al. Rheumatoid Arthritis and Metabolic Syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Nov;10(11):691–96. doi:10.1038/nrrheum.2014.121.
107. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, Bijlsma JW, Freeman A, George V, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum*. 2006 Jun 15;55(3):420-6.
108. Sandıkçı SC, Özbalkan. Fatigue in Rheumatic Diseases. *Eur J Rheumatol*. 2015 Sep;2(3):109–13. doi:10.5152/eurjrheum.2015.0029.
109. Chauffier K, Paternotte S, Burki V, Durnez A, Elhaï M, Koumakis E, et al. Fatigue in Spondyloarthritis: A Marker of Disease Activity. A Cross-Sectional Study of 266 Patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Nov-Dec;31(6):864–70.
110. Davies H, Brophy S, Dennis M, Cooksey R, Irvine E, Siebert S. Patient Perspectives of Managing Fatigue in Ankylosing Spondylitis, and Views on Potential Interventions: A Qualitative Study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013 May 9;14:163. doi:10.1186/1471-2474-14-163.

111. Strickland G, Pauling J, Cavill C, McHugh N. Predictors of Health-Related Quality of Life and Fatigue in Systemic Sclerosis: Evaluation of the EuroQol-5D and FACIT-F Assessment Tools. *Clin Rheumatol*. 2012 Aug;31(8):1215–22. doi:10.1007/s10067-012-1997-1.
112. Van Tubergen A, Coenen J, Landewé R, Spoorenberg A, Chorus A, Boonen A, et al. Assessment of Fatigue in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Psychometric Analysis. *Arthritis Rheum*. 2002 Feb;47(1):8-16.
113. Calin A, Edmunds L, Kennedy LG. Fatigue in Ankylosing Spondylitis--Why Is It Ignored? *J Rheumatol*. 1993 Jun;20(6):991–95.
114. Smets EM, Garssen B, Bonke B, de Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res*. 1995 Apr;39(3):315-25.
115. Schneider RA. Reliability and validity of the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) and the Rhoten Fatigue Scale among rural cancer outpatients. *Cancer Nurs*. 1998 Oct;21(5):370-3.
116. Kos D, Raeymaekers J, Van Remoortel A, D'hooghe MB, Nagels G, D'Haeseleer M, et al. Electronic Visual Analogue Scales for Pain, Fatigue, Anxiety and Quality of Life in People with Multiple Sclerosis Using Smartphone and Tablet: A Reliability and Feasibility Study. *Clin Rehabil*. 2017 Sep;31(9):1215–25. doi:10.1177/0269215517692641.
117. Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N. Assessment of Fatigue in Moroccan Patients with Ankylosing Spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2010 Nov;29(11):1295–99. doi:10.1007/s10067-010-1558-4.
118. Gossec L, Dougados M, D'Agostino MA, Fautrel B. Fatigue in Early Axial Spondyloarthritis. Results from the French DESIR Cohort. *Joint Bone Spine*. 2016 Jul;83(4):427–31. doi:10.1016/j.jbspin.2015.07.012.
119. Hewlett S, Dures E, Almeida C. Measures of Fatigue: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Multi-Dimensional Questionnaire (BRAFM-DQ), Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Numerical Rating Scales (BRAFN-RS) for Severity, Effect, and Coping, Chalder Fatigue Questionnaire (CFQ), Checklist Individual Strength (CIS20R and CIS8R), Fatigue Severity Scale (FSS), Functional Assessment Chronic Illness Therapy (Fatigue) (FACIT-F), Multi-Dimensional Assessment of Fatigue (MAF), Multi-Dimensional Fatigue Inventory (MFI), Pediatric Quality Of Life (PedsQL) Multi-Dimensional Fatigue Scale, Profile of Fatigue (ProF), Short Form 36 Vitality Subscale (SF-36 VT), and Visual Analog Scales (VAS). *Arthritis Care Res*. 2011 Nov;63 Suppl 11:S263-286. doi:10.1002/acr.20579.
120. Davies H, Brophy S, Dennis M, Cooksey R, Irvine E, Siebert S. Patient Perspectives of Managing Fatigue in Ankylosing Spondylitis, and Views on Potential Interventions: A Qualitative Study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013 May 9;14:163. doi:10.1186/1471-2474-14-163.
121. Belza BL, Henke CJ, Yelin EH, Epstein WV, Gilliss CL. Correlates of fatigue in older adults with rheumatoid arthritis. *Nurs Res*. 1993 Mar-Apr;42(2):93-9

122. Schneeberger EE, Marengo MF, Dal Para F, Maldonado Cocco JA, Citera C. Fatigue Assessment and Its Impact in the Quality of Life of Patients with Ankylosing Spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2015 Mar;34(3):497–501. doi:10.1007/s10067-014-2682-3.
123. Espahbodi S, Bassett P, Cavill C, Freeth M, Hole J, Sengupta R. Fatigue Contributes to Work Productivity Impairment in Patients with Axial Spondyloarthritis: A Cross-Sectional UK Study. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 Jul-Aug;35(4):571–78.
124. Walsh JA, McFadden ML, Morgan MD, Sawitzke AD, Duffin KC, Krueger GG, et al. Work Productivity Loss and Fatigue in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2014 Aug;41(8):1670–74. doi:10.3899/jrheum.140259.
125. Villa-Forte A, Mandell BF. Cardiovascular disorders and rheumatic disease. *Rev Esp Cardiol*. 2011 Sep;64(9):809-17. doi:10.1016/j.recesp.2011.05.009.
126. Fundación Española del Corazón.
<http://www.fundaciondelcorazon.com/prevencion/riesgo-cardiovascular.html>
127. de Abajo Olea S. Epidemiología, definición, clasificación, despistaje y diagnóstico de las dislipemias. *SEMERGEN*. 2009;35 Supl 3:3-9
128. Verdecchia P, Angeli F. The Seventh Report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the weapons are ready. *Rev Esp Cardiol*. 2003 Sep;56(9):843-7.
129. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(Suppl 1):S11-S24.
130. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/> Obesidad y sobrepeso. Organización Mundial de la Salud. Nota descriptiva N°311. Junio 2016.
131. González Maqueda I, Casanova Rodríguez C, Escobar Cervantes C, García García A, Peraira Moral JR, Prieto Moriche E, et al. Enfermedad cardiovascular y función renal. Mecanismos patogénicos. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2008;8:10E-21E.
132. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. Guía de práctica clínica de la ESC 2013 sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:135.e1-e81. doi:10.1016/j.recesp.2013.11.007
133. WHO MONICA Project Investigators. The World Health Organization MONICA Project (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease). *J Clin Epidemiol* 41, 105-114. 1988.
134. D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P; CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001 Jul 11;286(2):180-7.
135. DeBacker G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. Third Joint Task force of European and other Societies on CVD Prevention in Clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). European guidelines on CVD prevention in clinical practice. *Eur J Cardio Prev Reh*. 2003;10 Suppl 1:1-78.

136. Conroy R, Pyörälä K, Fitzgerald T, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal CVD in Europe: the SCORE Project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003.
137. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:476–85. doi:10.1016/S0300-8932(07)75064-9.
138. Eriksson JK, Jacobsson L, Benqtsson K, Askling J. Is ankylosing spondylitis a risk factor for cardiovascular disease, and how do these risks compare with those in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis*. 2017 Feb;76(2):364-370. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209315.
139. McCarey D, Sturrock RD. Comparison of cardiovascular risk in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Jul-Aug;27(4 Suppl 55):S1 24-6.
140. Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Atherosclerosis and cardiovascular disease in the spondyloarthritides, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Jul-Aug;31(4):612-20.
141. Bremander A, Petersson IF, Bergman S, Englund M. Population-Based Estimates of Common Comorbidities and Cardiovascular Disease in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Apr;63(4):550–56. doi:10.1002/acr.20408.
142. Szabo SM, Levy AR, Rao SR, Kirbach SE, Lacaille D, Cifaldi M. Increased Risk of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases in Individuals with Ankylosing Spondylitis: A Population-Based Study." *Arthritis Rheum*. 2011 Nov;63(11):3294–3304. doi:10.1002/art.30581.
143. Peters MJ, Visman I, Nielen MM, van Dillen N, Verheij RA, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Ankylosing spondylitis; a risk factor for myocardial infraction? *Ann Rheum Dis*. 2010 Mar;69(3):579-81. doi:10.1136/ard.2009.110593.
144. Mathieu S, Motreff P, Soubrier M. Spondyloarthropathies: An Independent Cardiovascular Risk Factor? *Joint Bone Spine*. 2010 Dec;77(6):542–45. doi:10.1016/j.jbspin.2010.05.001.
145. Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Fillooy JA, Dierssen T, Vaqueiro I, Blanco R, et al. The High Prevalence of Subclinical Atherosclerosis in Patients with Ankylosing Spondylitis without Clinically Evident Cardiovascular Disease. *Medicine (Baltimore)*. 2009 Nov;88(6):358–65. doi:10.1097/MD.0b013e3181c10773.
146. Papagoras C, Markatseli T, Saougou I, Alamanos Y, Zikou AK, Voulgari PV, et al. Cardiovascular Risk Profile in Patients with Spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2014 Jan;81(1):57–63. doi:10.1016/j.jbspin.2013.03.019.
147. Sobchak C, Eder L. Cardiometabolic Disorders in Psoriatic Disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2017 Aug 26;19(10):63. doi:10.1007/s11926-017-0692-2.
148. Solomon DH, Husni ME, Libby PA, Yeomans ND, Lincoff AM, Lüscher TF, et al. The risk of major NSAID toxicity with Celecoxib, Ibuprofen or Naproxen: a Secondary Analysis of the PRECISION randomized controlled clinical trial. *Am J Med*. 2017 Jul 26. pii: S0002-9343(17)30717-9. doi:10.1016/j.amjmed.2017.06.028.

149. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, et al. European Cardiovascular Disease Statistics. European Heart Network and European Society of Cardiology. September 2012. ISBN 978-2-9537898-1-2.
150. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2015: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2015 Oct 21;36(40):2673-4.
151. Moltó A, Etcheto A, van der Heijde D, Landewé L, van den Bosch F, Bautista Molano W, et al. Prevalence of Comorbidities and Evaluation of Their Screening in Spondyloarthritis: Results of the International Cross-Sectional ASAS-COMOSPA Study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):1016–23. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208174.
152. Collantes E, Zarco P, Muñoz E, Juanola X, Mulero J, Fernández-Sueiro JL, et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Aug;46(8):1309-15.
153. Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J Clin Nutr*. 2017 May 2010. doi:10.1038/ejcn.2017.58.
154. Santé-HAS-Accueil. Had. http://www.hassante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil. (accessed 3 Feb 2015).
155. Missaoui B, Revel M. Fatigue in ankylosing spondylitis. *Ann Readapt Med Phys*. 2006 Jul;49(6):305-8, 389-91.
156. Dougados M, d'Agostino MA, Benessiano J, Berenbaum F, Breban M, Claudepierre P, et al. The DESIR Cohort: A 10-Year Follow-up of Early Inflammatory Back Pain in France: Study Design and Baseline Characteristics of the 708 Recruited Patients. *Joint Bone Spine*. 2011 Dec;78 (6):598–603. doi:10.1016/j.jbspin.2011.01.013.
157. Ward MM, Learch TJ, Gensler LS, Davis JC Jr, Reveille JD, Weisman MH. Regional Radiographic Damage and Functional Limitations in Patients with Ankylosing Spondylitis: Differences in Early and Late Disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Feb;65(2):257–65. doi:10.1002/acr.21821.
158. Yunus MB. The Prevalence of Fibromyalgia in Other Chronic Pain Conditions. *Pain Res and Treat*. 2012;2012:584573. doi:10.1155/2012/584573.
159. Atzeni F, Sallì S, Benucci M, Di Franco M, Alciati A, Sarzi-Puttini P. Fibromyalgia and Arthritides. *Reumatismo* 2012 Sep 28;64(4):286–92. doi:10.4081/reumatismo.2012.286.
160. Bello N, Etcheto A, Béal C, Dougados M, Moltó A. Evaluation of the Impact of Fibromyalgia in Disease Activity and Treatment Effect in Spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2016 Feb 9;18:42. doi:10.1186/s13075-016-0943-z.
161. Gur A, Cevik R, Nas K, Colpan L, Sarac S. Cortisol and hypothalamic-pituitary-gonadal axis hormones in follicular-phase women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome and effect of depressive symptoms on these hormones. *Arthritis Res Ther*. 2004;6(3):R232-8.
162. Demitrack MA, Dale JK, Straus SE, Laue L, Listwak SJ, Kruesi MJ, et al. Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991 Dec;73(6):1224-34.

163. Da Costa D, Dritsa M, Ring A, Fitzcharles MA. Mental Health Status and Leisure-Time Physical Activity Contribute to Fatigue Intensity in Patients with Spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 2004 Dec 15;51(6): 1004–8. doi:10.1002/art.20841.
164. van Tubergen A, Landewé R, van der Heijde D, Hidding A, Wolter N, Asscher M, et al. Combined Spa-Exercise Therapy Is Effective in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheum*. 2001 Oct;45(5):430–38.
165. Sveaas SH, Berg IJ, Fongen C, Provan SA, Dagfinrud H. High-Intensity Cardiorespiratory and Strength Exercises Reduced Emotional Distress and Fatigue in Patients with Axial Spondyloarthritis: A Randomized Controlled Pilot Study. *Scand J Rheumatol*. 2017 Sep 11;1-5. doi:10.1080/03009742.2017.1347276.
166. Hewlett, S., Nicklin, J. and Treharne, G. J. (2008) Fatigue in musculoskeletal conditions. Topical Reviews: Reports on the Rheumatic Diseases Series 6, Autumn (Number). ISSN 1469-3097
167. Jones SR, Koh WH, Steiner A, Garrett SL, Calin A. Fatigue in Ankylosing Spondylitis: Its Prevalence and Relationship to Disease Activity, Sleep, and Other Factors. *J Rheumatol*. 1996 Mar;23(3):487–90.
168. Dagfinrud H, Vollestad NK, Loge JH, Kvien TK, Mengshoel AM. Fatigue in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Comparison with the General Population and Associations with Clinical and Self-Reported Measures. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb 15;53(1):5–11. doi:10.1002/art.20910.
169. Brophy S, Davies H, Dennis MS, Cooksey R, Husain MJ, Irvine E, et al. Fatigue in Ankylosing Spondylitis: Treatment Should Focus on Pain Management. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Feb;42(4):361–67. doi:10.1016/j.semarthrit.2012.06.002.
170. Takahashi S, Kapás L, Fang J, Krueger JM. Somnogenic relationships between tumor necrosis factor and interleukin-1. *Am J Physiol*. 1999 Apr;276(4 Pt 2):R1132-40.
171. Born J, Lange T, Hansen K, Mölle M, Fehm HL. Effects of sleep and circadian rhythm on human circulating immune cells. *J Immunol*. 1997 May 1;158(9):4454-64.
172. Braun J, Baraliakos X, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, et al. Persistent clinical response to the anti-TNF-alpha antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 May;44(5):670-6.
173. Naegeli AN, Flood E, Tucker J, Devlen J, Edson-Heredia E. The Patient Experience with Fatigue and Content Validity of a Measure to Assess Fatigue Severity: Qualitative Research in Patients with Ankylosing Spondylitis (AS). *Health Qual Life Outcomes*. 2013 Nov 11;11:192. doi:10.1186/1477-7525-11-192.
174. Bakker P, Moltó A, Etcheto A, Van den Bosch F, Landewé R, van Gaalen M, et al. The Performance of Different Classification Criteria Sets for Spondyloarthritis in the Worldwide ASAS-COMOSPA Study. *Arthritis Res Ther*. 2017 May 16;19(1):96. doi:10.1186/s13075-017-1281-5.
175. El Maghraoui A. Extra-Articular Manifestations of Ankylosing Spondylitis: Prevalence, Characteristics and Therapeutic Implications. *Eur J Intern Med*. 2011 Dec;22(6):554–60. doi:10.1016/j.ejim.2011.06.006.

176. http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Tobacco_consumption_statistics#Main_statistical_findings
177. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131: e29–322. doi.org/10.1161/CIR.0000000000000152
178. Han C, Robinson DW Jr, Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2006 Nov;33(11):2167-72.
179. Kaan U, Ferda O. Evaluation of clinical activity and functional impairment in somkers with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2005 Jun;25(5):357-60.
180. Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular Morbidity in Psoriatic Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1131–35. doi:10.1136/ard.2008.094839.
181. Mok CC, Ko GT, Ho LY, Yu KL, Chan PT, To CH. Prevalence of Atherosclerotic Risk Factors and the Metabolic Syndrome in Patients with Chronic Inflammatory Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Feb;63(2):195–202. doi:10.1002/acr.20363.
182. Castañeda S, Martín-Martínez MA, González-Juanatey C, Llorca J, García-Yébenes MJ, Pérez-Vicente S, et al. Cardiovascular Morbidity and Associated Risk Factors in Spanish Patients with Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases Attending Rheumatology Clinics: Baseline Data of the CARMA Project. *Semin Arthritis Rheum.* 2015 Jun;44(6):618–26. doi:10.1016/j.semarthrit.2014.12.002.
183. Haroon NN, Paterson JM, Li P, Inman RD, Harron N. Patients with ankylosing spondylitis have increased cardiovascular and cerebrovascular mortality: a population-based study. *Ann Intern Med* 2015;163(6):409-416.
184. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011;473:317-25. doi:10.1038/nature10146.
185. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375:132-40. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61717-7.
186. De Groot L, Posthumus MD, Kallenberg CG, Bijl M. Risk factors and early detection of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest.* 2010;40:835-42. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02333.x.
187. Tam LS, Li EK, Shang Q, Tomlinson B, Li M, Leung YY, et al. Tumour necrosis factor alpha blockade is associated with sustained regression of carotid intima-media thickness for patients with active psoriatic arthritis: a 2-year pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2011 Apr;70(4):705-6. doi: 10.1136/ard.2010.131359.
188. Polachek A, Touma Z, Anderson M, Eder L. Risk of Cardiovascular Morbidity in Patients With Psoriatic Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Jan;69(1):67–74. doi:10.1002/acr.22926.

189. Popa CD, Arts E, Fransen J, van Riel PL. Atherogenic index and high-density lipoprotein cholesterol as cardiovascular risk determinants in rheumatoid arthritis: the impact of therapy with biologicals. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:785946.
190. Gulati AM, Semb AG, Rollefstad S, Romundstad PR, Kavanaugh A, Gulati S, et al. On the HUNT for cardiovascular risk factors and disease in patients with psoriatic arthritis: population-based data from the Nord-Trøndelag Health Study. *Ann Rheum Dis.* 2016 May;75(5):819-24. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206824.
191. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Panoulas VF, et al. Association of physical inactivity with increased cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16:188-94.
192. North BJ, Sinclair DA. The intersection between aging and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2012 Apr 13;110(8):1097-108. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.246876.
193. Lautermann D, Braun J. Ankylosing spondylitis – cardiac manifestations. *Clin Exp Rheumatol.* 2002 Nov-Dec;20(6 Suppl 28):S11-5.
194. RIVM. <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheidsdeterminanten>. Accessed March 2014.
195. Federation ID. <http://www.idf.org/membership/eur/the-netherlands>. Accessed 2015.
196. Menendez E, Delgado E, Fernandez-Vega F, et al. Prevalence, Diagnosis, Treatment, and Control of Hypertension in Spain. Results of the Di@bet.es Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016 Jun;69(6):572-8.
197. Valdes S, Garcia-Torres F, Maldonado-Araque C, et al. Prevalence of obesity, diabetes and other cardiovascular risk factors in Andalusia (southern Spain). Comparison with national prevalence data. The Di@bet.es study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* Jun 2014;67(6):442-448.
198. Miller IM, Ellervik C, Yazdanyar S, Jemec GB. Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Dec;69(6):1014-24. doi: 10.1016/j.jaad.2013.06.053.
199. Dauden E, Castañeda S, Suárez C, García-Campayo J, Blasco AJ, Aguilar MD, et al. Clinical practice guideline for an integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013 Nov;27(11):1387-404. doi:10.1111/jdv.12024.

ABREVIATURAS

9. **ABREVIATURAS**

- ACV: Accidente Cerebrovascular
- AINEs: Antiinflamatorios No Esteroideos
- AIT: Accidente Isquémico Transitorio
- APso: Artritis Psoriásica
- AR: Artritis Reumatoide
- ARe: Artritis Reactiva
- ASAS: Assessment of Spondyloarthritis International Society
- ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
- ASQoL: Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire
- BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
- BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Functional Index
- BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
- BASRI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Radiology Index
- BAV: Bloqueo atrio-ventricular
- CFS: Síndrome de Fatiga Crónica
- CI: Cardiopatía Isquémica
- CSF: Componente sumario físico del cuestionario SF-12
- CSM: Componente sumario mental del cuestionario SF-12
- CU: Colitis Ulcerosa
- DLI: Dolor Lumbar Inflamatorio
- DM II: Diabetes Mellitus tipo II
- DMARDs: Disease-modifying anti-rheumatic drugs
- DS: Desviación Stándar
- EA: Espondilitis Anquilosante
- EC: Enfermedad de Crohn
- ECV: Evento Cardiovascular
- EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal
- EVA: Escala Visual Análoga
- EspA: Espondiloartritis
- EspA-i: Espondiloartritis indiferenciada
- ESSG: Grupo Europeo para el Estudio de las Espondiloartritis

- EULAR: European Ligue Against Rheumatism
- FACIT-F: Functional Assessment Chronic Illness Therapy (Fatigue)
- FRCV: Factor de Riesgo Cardiovascular
- FRS: Framingham Risk Score
- HDL: High Density Lipoprotein
- HRQoL: Health-Related Quality of Life
- HTA: Hipertensión Arterial
- IAM: Infarto Agudo de Miocardio
- IL: Interleuquina
- IMC: Índice de Masa Corporal
- IRC: Insuficiencia Renal Crónica
- LDL: Low Density Lipoprotein
- MHC: molécula de histocompatibilidad
- MFI: Multidimensional Fatigue Inventory
- mSASSS: modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score
- OR: Odds Ratio
- PA: Presión Arterial
- PCR: Proteína C-Reactiva
- PROs: Patient Reported Outcomes
- RCV: Riesgo Cardiovascular
- REGISPONSER: Registro Nacional de Espondiloartropatías de la Sociedad Española de Reumatología
- RMN: Resonancia Magnética Nuclear
- SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation
- SPNs: polimorfismo de base única
- TNF: Factor de Necrosis Tumoral
- UAA: Uveítis Anterior Aguda
- UCOASMI: University of Cordoba Ankylosing Spondylitis Metrology Index
- VSG: Velocidad de Sedimentación Globular
- WPAI: Work Productivity and Impairmen

ANEXOS

10. ANEXOS

BASDAI (Bath Ankylosing Activity Index)

BASDAI

Por favor, marque con una X el recuadro que representa su respuesta (ejemplo ☒ 10)
Todas las preguntas se refieren a la última semana.

1. ¿Cómo describiría el grado global de fatiga / cansancio que ha experimentado?

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10

ausente muy intensa

2. ¿Cómo describiría el grado global de dolor en cuello, espalda o caderas debido a su enfermedad?

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10

ausente muy intenso

3. ¿Cómo describiría el grado global de dolor-hinchazón en otras articulaciones fuera de cuello, espalda o caderas?

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10

ausente muy intenso

4. ¿Cómo describiría el grado global de malestar que ha tenido en zonas dolorosas al tacto o a la presión?

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10

ausente muy intenso

5. ¿Cómo describiría el grado global de rigidez matutina que ha tenido al despertar?

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10

ausente muy intensa

6. ¿Cuánto tiempo dura su rigidez matutina tras despertarse?

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10

0 horas 1 hora 2 horas o más

BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)

Versión Española del BASFI¹

A continuación se le indican una serie de actividades. Por favor, marque el número que mejor describa su situación **EN LA ÚLTIMA SEMANA**.

- 1) Ponerse los calcetines o medias sin la ayuda.

Fácil Imposible

- 2) Recoger un bolígrafo del suelo sin ayuda, inclinándose hacia adelante (doblando la cintura).

Fácil Imposible

- 3) Coger de una estantería un objeto situado por encima de su cabeza, sin ayuda.

Fácil Imposible

- 4) Levantarse de una silla sin apoyar las manos ni utilizar ninguna otra ayuda.

Fácil Imposible

- 5) Estar acostado sobre la espalda y levantarse del suelo sin ayuda.

Fácil Imposible

- 6) Estar a pie firme sin apoyarse en nada durante 10 minutos y no tener molestias.

Fácil Imposible

- 7) Subir 12 ó 15 escalones sin agarrarse al pasamanos ni usar bastón o muletas (poniendo un pie en cada escalón).

Fácil Imposible

- 8) Mirarse un hombro girando sólo el cuello (sin girar el cuerpo).

Fácil Imposible

- 9) Realizar actividades que supongan un esfuerzo físico como ejercicios de rehabilitación, trabajos de jardinería o deportes.

Fácil Imposible

- 10) Realizar actividades que requieran dedicación plena durante todo el día (en casa o en el trabajo).

Fácil Imposible

¹ R. Ariza-Ariza, B. Hernández-Cruz y F. Navarro-Sarabia. *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res)* 2003;49:483-7

*Diseño: E. Batlle – HGU-Alicante

ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life)

ASQoL, cuestionario específico de calidad de vida en espondilitis anquilosante

Las siguientes frases han sido pronunciadas por pacientes con espondilitis anquilosante. Por favor, léalas detenidamente y responda sí o no, según la frase se corresponda o no a su situación EN ESTE MOMENTO.

- | | | |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| 1. Mi estado de salud me impide ir a algunos sitios | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 2. A veces tengo ganas de llorar | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 3. Tengo dificultad para vestirme | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 4. Tengo que hacer un esfuerzo para realizar tareas en casa | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 5. Me es imposible dormir | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 6. No puedo realizar actividades con la familia o amigos | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 7. Siempre me siento cansado/a | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 8. Tengo que dejar lo que estoy haciendo para descansar | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 9. Tengo dolor insoportable | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 10. Me lleva mucho tiempo arrancar por la mañana | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 11. Soy incapaz de realizar tareas en casa | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 12. Me canso fácilmente | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 13. Con frecuencia me siento frustrado/a | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 14. El dolor siempre está ahí | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 15. Me siento un/a perdedor/a | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 16. Me cuesta trabajo lavarme el pelo | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 17. Mi enfermedad me baja la moral | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| 18. Me preocupa desmoralizar a la gente de mi alrededor | Sí <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |

Cuestionario SF-12

CUESTIONARIO DE SALUD SF-12

INSTRUCCIONES: Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber como se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales. Por favor, conteste cada pregunta marcando una casilla. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor, conteste lo que le parezca más cierto.

1. En general, usted diría que su salud es:

1	2	3	4	5
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Excelente	Muy buena	Buena	Regular	Mala

Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

	1 Sí, me limita mucho	2 Sí, me limita un poco	3 No, no me limita nada
2. Esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Subir varios pisos por la escalera	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Durante las 4 últimas semanas, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

	1 Sí	2 No
4. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ¿Tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Durante las 4 últimas semanas, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

	1 Sí	2 No
6. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer, por algún problema emocional?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. ¿No hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, por algún problema emocional?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

1	2	3	4	5
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho

Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las 4 últimas semanas ¿cuánto tiempo...

	1 Siempre	2 Casi siempre	3 Muchas veces	4 Algunas veces	5 Sólo alguna vez	6 Nunca
9. ...se sintió calmado y tranquilo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. ...tuvo mucha energía?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. ...se sintió desanimado y triste?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

1	2	3	4	5
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Siempre	Casi	Algunas siempre	Sólo veces	Nunca alguna vez

PUBLICACIONES DERIVADAS DEL DESARROLLO DE LA TESIS

11. PUBLICACIONES DERIVADAS DEL DESAROLLO DE LA TESIS

La presente tesis doctoral ha derivado en la publicación de dos artículos científicos en revistas internacionales, así como dos comunicaciones a congresos, uno nacional y otro internacional.

A. ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

Título: *Assessment of Fatigue in Spondyloarthritis and Its Association with Disease Activity.*

Autores: Clementina López-Medina, Ruxandra Elena Schiotis, Pilar Font-Ugalde, Maria Carmen Castro-Villegas, Jerusalem Calvo-Gutiérrez, Rafaela Ortega-Castro, Rocío Jiménez-Gasco, Alejandro Escudero-Contreras, and Eduardo Collantes-Estévez, on behalf of the REGISPONSER Working Group.

Revista: The Journal of Rheumatology. 2016; 43:4; doi:10.3899/jrheum.150832. F.I.: 3.150, Ranking 13/30, Q2.

Citaciones:

- Garrido-Cumbrera M, Hillmann O, Mahapatra R, et al. Improving the Management of Psoriatic Arthritis and Axial Spondyloarthritis: Roundtable Discussions with Healthcare Professionals and Patients. Rheumatol Ther. 2017 Jun 9. doi: 10.1007/s40744-017-0066-2.
- Wendling D, Prati C. Spondyloarthritis and fibromyalgia: interfering association or differential diagnosis? Clin Rheumatol (2016) 35:2141-2143. doi: 10.1007/s10067-016-3353-3.
- Leverment S, Clarke E, Wadeley A, et al. Prevalence and factors associated with disturbed sleep in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review. Rheumatol Int (2017) 37:257-271. doi: 10.1007/s00296-016-3589-x.
- Sveaas H, Berg IJ, Fongen C, et al. High-intensity cardiorespiratory and strength exercises reduced emotional distress and fatigue in patients with axial spondyloarthritis: a randomized controlled pilot study. Scand J Rheumatol (2017) 11:1-5. doi: 10.1080/03009742.2017.1347276.

Título: *Cardiovascular risk factors in patients with spondyloarthritis from Northern European and Mediterranean countries: An ancillary study of the ASAS-COMOSPA project.*

Autores: Clementina López-Medina, Yolanda Jiménez-Gómez, Anna Moltó, Ruxandra Elena Schiotis, Helena Marzo-Ortega, Floris A. van Gaalen, Salih Ozgocmen, Maxime Dougados, Jerusalem Calvo-Gutiérrez, M. Carmen Castro-Villegas, Eduardo Collantes-Estévez, Pilar Font-Ugalde, ASAS-COMOSPA task force.

Revista: Joint Bone Spine. 2017 Jul 25. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.07.006. F.I. 3.329, Ranking 11/30, Q2.

B. COMUNICACIONES PRESENTADAS A CONGRESOS

Título: *Evaluación de los Factores de Riesgo Cardiovascular en pacientes con Espondiloartritis pertenecientes a dos grupos poblacionales y la relación de dicho riesgo con la enfermedad y su actividad. Datos obtenidos de ASAS-COMOSPA.*

Autores: C. López-Medina, P. Font-Ugalde, J. Calvo-Gutiérrez, MC. Castro-Villegas, R. Ortega-Castro, A. Escudero-Contreras y E. Collantes-Estévez.

Congreso: XLII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología, celebrado en Barcelona los días 18-21 de mayo de 2016.

Revista: Reumatología Clínica. 2016;12(Espec Cong):1-26.

Título: *Assessment of Cardiovascular Risk Factors in Patients with Spondyloarthritis and Their Association with Disease Features and Its Activity. A comparison between Two Population Groups from Asas-Comospa.*

Autores: C. López-Medina, P. Font-Ugalde, J. Calvo-Gutiérrez, MC. Castro-Villegas, R. Ortega-Castro, A. Escudero-Contreras, E. Collantes-Estévez.

Congreso: European League Against Rheumatism (EULAR) Congress 2016. Celebrado en Londres (Reino Unido) los días 8-11 junio de 2016.

Revista: Annals of the Rheumatic Diseases. 2016, Volume 72, Issue Suppl 2, 577-578.

The Journal of Rheumatology

The Journal of Rheumatology

Assessment of Fatigue in Spondyloarthritis and Its Association with Disease Activity

Clementina López-Medina, Ruxandra Elena Schiotis, Pilar Font-Ugalde, Maria Carmen Castro-Villegas, Jerusalem Calvo-Gutiérrez, Rafaela Ortega-Castro, Rocío Jiménez-Gasco, Alejandro Escudero-Contreras and Eduardo Collantes-Estévez, on behalf of the REGISPONSER Working Group

DOI: 10.3899/jrheum.150832

<http://www.jrheum.org/content/early/2016/02/08/jrheum.150832>

1. Sign up for our monthly e-table of contents
<http://www.jrheum.org/cgi/alerts/etoc>
2. Information on Subscriptions
<http://jrheum.com/subscribe.html>
3. Have us contact your library about access options
Refer_your_library@jrheum.com
4. Information on permissions/orders of reprints
<http://jrheum.com/reprints.html>

The Journal of Rheumatology is a monthly international serial edited by Earl D. Silverman featuring research articles on clinical subjects from scientists working in rheumatology and related fields.

Downloaded from www.jrheum.org on March 18, 2016 - Published by The Journal of Rheumatology

Assessment of Fatigue in Spondyloarthritis and Its Association with Disease Activity

Clementina López-Medina, Ruxandra Elena Schiotis, Pilar Font-Ugalde, Maria Carmen Castro-Villegas, Jerusalem Calvo-Gutiérrez, Rafaela Ortega-Castro, Rocío Jiménez-Gasco, Alejandro Escudero-Contreras, and Eduardo Collantes-Estévez, on behalf of the REGISPONSER Working Group

ABSTRACT. *Objective.* To evaluate fatigue in patients with spondyloarthritis (SpA) and to define its association with disease-related factors and patients' features.

Methods. A cross-sectional multicenter study which includes 2251 patients with SpA selected from the national Spondyloarthropathies Registry (the Spanish Society of Rheumatology; REGISPONSER) Spanish cohort. The primary outcome was the assessment of fatigue performed with the first item of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index followed by the study of its relation with different factors organized into 4 groups: sociodemographics, emotional, disease-related, and disease activity. Univariate logistic regressions, multivariate logistic regression, and multiple linear regressions were performed to relate fatigue with the studied covariates.

Results. Mean fatigue score in all patients with SpA was 4.3 ± 2.9 , with statistically significant differences between different SpA types. In univariate logistic regressions, significant differences were seen for many variables included in the 4 groups. Multivariate logistic regression showed that high fatigue score was related with sex (female), emotional component, the Ankylosing Spondylitis Quality of Life score, stiffness, and high levels of 2 visual analog scale items (vertebral pain in the last week and patient's global assessment of disease activity). The multivariate linear regression showed that fatigue was mainly explained by disease-related factors and disease activity (54.1%), but sex and emotional status may also be involved in 13.5% of the variance.

Conclusion. Fatigue is associated with disease-related factors and mostly with SpA activity. However, the emotional component and sex may contribute to the onset of fatigue. (J Rheumatol First Release February 15 2016; doi:10.3899/jrheum.150832)

Key Indexing Terms:

SPONDYLOARTHROPATHY

FATIGUE

DISEASE ACTIVITY

Fatigue is defined as a subjective sensation of generalized weariness together with a mental component^{1,2,3}. In healthy individuals it is temporary, whereas in rheumatologic

patients, fatigue can be continuous and persistent in spite of appropriate daily rest⁴.

Further, fatigue is one of the most important symptoms in spondyloarthritis (SpA), together with pain and stiffness⁵. However, this manifestation has not been widely studied, probably because it is a multifactorial¹, subjective symptom and it is difficult to quantify.

Causes of fatigue are not well defined yet. Some authors suggest the involvement of social components (cultural level, professional status, exercise), demographics (sex, age, or ethnicity), and psychological factors (depression, stress, cognitive impairment)^{4,6,7}. However, others say that fatigue is related to disease activity and therefore is associated with the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)⁸, the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)⁹, and the patient's global assessment (PtGA) of disease activity by visual analog scale (VAS).

There are several ways to assess fatigue. One of the most common is through the use of the first question of the BASDAI⁸, which measures fatigue on a 0–10 scale. Fatigue VAS^{3,10} is also used to evaluate this symptom, and both have

From the Hospital Universitario Reina Sofía/Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC)/Universidad de Córdoba, Córdoba, Spain; "Iuliu Hatieganu" University of Medicine and Pharmacy and Department of Rheumatology, Spitalul Clinic de Boli Infectioase (SCBI), Cluj-Napoca, Romania.

C. López-Medina, MD, Hospital Universitario Reina Sofía/IMIBIC/Universidad de Córdoba; R.E. Schiotis, MD, PhD, "Iuliu Hatieganu" University of Medicine and Pharmacy and Department of Rheumatology, SCBI; P. Font-Ugalde, MD, PhD, Hospital Universitario Reina Sofía/IMIBIC/Universidad de Córdoba; M.C. Castro-Villegas, MD, Hospital Universitario Reina Sofía/IMIBIC/Universidad de Córdoba; J. Calvo-Gutiérrez, MD, Hospital Universitario Reina Sofía/IMIBIC/Universidad de Córdoba; R. Ortega-Castro, MD, Hospital Universitario Reina Sofía/IMIBIC/Universidad de Córdoba; R. Jiménez-Gasco, MD, Hospital Universitario Reina Sofía/IMIBIC/Universidad de Córdoba; A. Escudero-Contreras, MD, PhD, Hospital Universitario Reina Sofía/IMIBIC/Universidad de Córdoba; E. Collantes-Estévez, MD, PhD, Hospital Universitario Reina Sofía/IMIBIC/Universidad de Córdoba.

Address correspondence to Dr. C. López-Medina, Hospital Universitario Reina Sofía, Servicio de Reumatología, Avenida Menéndez Pidal, s/n. 14004, Córdoba, Spain. E-mail: clementinalopezmedina@gmail.com

Accepted for publication December 18, 2015.

Personal non-commercial use only. The Journal of Rheumatology Copyright © 2016. All rights reserved.

López-Medina, et al: Fatigue in SpA

1

Downloaded from www.jrheum.org on March 18, 2016 - Published by The Journal of Rheumatology

Table 1. Analysis of frequency of fatigue according to the different subtypes of SpA. P value compares patients with “low fatigue” against “high fatigue.” Percentages indicate no. patients with “low fatigue” or “high fatigue” from the total no. patients with a subtype of SpA. Values are n (%) unless otherwise specified.

Subtypes	Total	Low Fatigue, ≤ 5	High Fatigue, > 5	p
Ankylosing spondylitis	1282 (56.9)	796 (62.09)	486 (37.91)	0.24
Psoriatic arthritis	507 (22.52)	313 (61.74)	194 (38.26)	0.46
Undifferentiated spondyloarthropathies	285 (12.66)	187 (65.61)	98 (34.39)	0.35
Spondylitis with IBD	100 (4.44)	66 (66)	34 (34)	0.54
Reactive arthritis	43 (1.91)	33 (76.74)	10 (23.26)	0.06
Juvenile SpA	34 (1.51)	26 (76.47)	8 (23.53)	0.10

SpA: spondyloarthritis; IBD: inflammatory bowel disease

a-IBD (34%), juvenile SpA (23.53%), and ReA (23.26%). No significant differences among the types were found. Nevertheless, when we tested fatigue as a continuous variable (Figure 1), statistically significant differences were found in fatigue between different SpA types, in particular AS versus ReA and u-SpA, respectively.

Sociodemographic variables (Table 2) showed that fatigue is more frequent in women (OR 1.62, 95% CI 1.35–1.94, $p < 0.001$), in married versus unmarried (OR 1.56, 95% CI 1.14–2.19, $p = 0.004$), and in patients who do physical work (OR 1.84, 95% CI 1.12–3.05, $p = 0.017$). Age and time of disease duration were significantly associated with high fatigue (OR 1.01, 95% CI 1.01–1.02, $p < 0.001$ in both variables). Fatigue was less frequent in patients with university studies (OR 0.30, 95% CI 0.10–0.88, $p = 0.028$) and in those who do physical activity (sports) habitually (OR 0.73, 95% CI 0.61–0.87, $p < 0.001$) with a mean of 4.8 h per week. Both advanced education and sports were considered protective factors against fatigue. No differences were encountered regarding ethnicity, smoking, or number of sports hours per week.

Concerning mental variables, Table 2 shows statistically

significant differences in the sixth (OR 4.01, 95% CI 3.31–4.85, $p < 0.001$) and the seventh questions of the SF-12 (OR 3.61, 95% CI 2.97–4.39, $p < 0.001$), both belonging to the emotional component. Therefore, a positive answer to these 2 questions represented a risk factor to develop fatigue.

Table 3 presents data of disease-related factors and the univariate logistic regression for these variables. Regarding the clinical form of the disease, fatigue was more frequent in patients with radiographic axial (OR 1.47, 95% CI 1.16–1.87, $p = 0.001$) than in those with the peripheral form and non-radiographic axial form. Inflammatory back pain represented a risk factor (OR 1.48, 95% CI 1.18–1.87, $p < 0.001$) for fatigue versus another type of pain. No statistically significant differences were found regarding HLA-B27, NSAID response, and the BASRI.

Table 4 expresses the univariate logistic regressions for disease activity variables. According to high versus low fatigue, there were significant differences ($p < 0.001$) in the BASFI (OR 1.51, 95% CI 1.45–1.57), nocturnal vertebral pain (OR 1.48, 95% CI 1.43–1.54), vertebral pain in the last week (OR 1.58, 95% CI 1.52–1.65), PtGA (OR 1.74, 95% CI 1.65–1.82), PGA (OR 1.36, 95% CI 1.30–1.42), and ASQoL

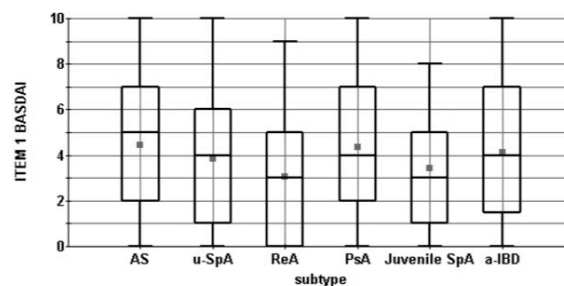


Figure 1. Differences in fatigue according to the subtype of SpA. SpA: spondyloarthritis; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; AS: ankylosing spondylitis; u-SpA: undifferentiated SpA; ReA: reactive arthritis; PsA: psoriatic arthritis; a-IBD: spondylitis associated with inflammatory bowel disease.

Table 2. Univariate logistic regression regarding sociodemographics and emotional variables. P value compares patients with "low fatigue" against "high fatigue." Percentages indicate no. patients with the covariate from the total no. patients in the category of fatigue. Values are n (%) unless specified otherwise.

Characteristics	Total	Low Fatigue, ≤ 5	High Fatigue, > 5	OR (95% CI)	p
n	2251	1421 (63.1)	830 (36.87)		
Female, ref. male	705 (31.32)	390 (27.45)	315 (37.95)	1.62 (1.35–1.94)	< 0.001
Age, yrs, mean (SD)	47.73 (13.26)	46.63 (13.76)	49.61 (12.13)	1.01 (1.01–1.02)	< 0.001
Disease duration, yrs, mean (SD)	18.12 (12.83)	17.17 (12.83)	19.73 (12.67)	1.01 (1.01–1.02)	< 0.001
Marital status					
Unmarried	240 (20.44)	172 (22.99)	68 (15.96)	Reference	
Married	884 (75.30)	546 (72.99)	338 (79.34)	1.56 (1.14–2.19)	0.004
Divorced	32 (2.73)	19 (2.54)	13 (3.05)	1.73 (0.81–3.69)	0.157
Widower	18 (1.53)	11 (1.47)	7 (1.64)	1.61 (0.60–4.32)	0.345
Educational level					
Illiterate	15 (1.28)	7 (0.94)	8 (1.88)	Reference	
Primary school	513 (43.88)	304 (40.92)	209 (49.06)	0.60 (0.21–1.68)	0.333
Secondary	207 (17.71)	138 (18.57)	69 (16.20)	0.43 (0.15–1.25)	1.124
Bachelor's	244 (20.87)	153 (20.59)	91 (21.36)	0.52 (0.18–1.48)	0.221
University	190 (16.25)	141 (18.98)	49 (11.50)	0.30 (0.10–0.88)	0.028
Work characteristics					
Sedentary	207 (31.75)	149 (34.10)	58 (26.98)	Reference	
Moderate physical activity	347 (53.22)	231 (52.86)	116 (53.95)	1.29 (0.88–1.88)	0.184
Intense physical activity	98 (15.03)	57 (13.04)	41 (19.07)	1.84 (1.12–3.05)	0.017
Sport habitually	869 (38.71)	586 (41.38)	283 (34.14)	0.73 (0.61–0.87)	< 0.001
SF-12 question 6					
Yes, ref. no	705 (32.94)	286 (21.39)	419 (52.18)	4.01 (3.31–4.85)	< 0.001
SF-12 question 7					
Yes, ref. no	619 (29.02)	253 (18.97)	366 (45.81)	3.61 (2.97–4.39)	< 0.001
SF12 MCS, mean (SD)	50.34 (5.49)	50.03 (5.50)	50.84 (5.43)	1.03 (1.01–1.04)	< 0.001

ref.: reference; SF-12: Medical Outcomes Study Short Form-36; MCS: mental component summary.

Table 3. Univariate logistic regressions regarding disease-related factors. P value compares patients with "low fatigue" against "high fatigue." Percentages indicate no. patients with the covariate from the total no. patients in the category of fatigue. Values are n (%) unless otherwise specified.

	Total	Low Fatigue, ≤ 5	High Fatigue, > 5	OR (95% CI)	p
Clinical forms					
Peripheral	382 (17.21)	268 (19.13)	114 (13.92)	Reference	
Nonradiographic axial	207 (9.32)	131 (9.35)	76 (9.28)	1.36 (0.95–1.95)	0.089
Radiographic axial	1631 (73.47)	1002 (71.5)	629 (76.80)	1.47 (1.16–1.87)	0.001
Inflammatory back pain	1840 (81.85)	1131 (79.7)	709 (85.42)	1.48 (1.18–1.87)	< 0.001
HLA-B27+	1396 (73.86)	886 (74.89)	510 (72.14)	0.87 (0.70–1.07)	0.186
NSAID response	891 (93.01)	578 (93.78)	313 (92.33)	0.85 (0.51–1.42)	0.544
BASRI, mean (DS)	5.35 (4.33)	5.28 (4.36)	5.46 (4.27)	1.01 (0.99–1.03)	0.364

NSAID: nonsteroidal antiinflammatory drugs; BASRI: Bath Ankylosing Spondylitis Radiographic Index.

(OR 1.26, 95% CI 1.23–1.28). In addition, we found statistically significant differences ($p < 0.001$) for the high values of ESR (OR 1.01, 95% CI 1.01–1.02) and CRP ≥ 5 mg/dl (OR 1.76, 95% CI 1.47–2.11), as well as for the fifth (OR 1.54, 95% CI 1.48–1.59) and sixth items of the BASDAI (OR 1.35, 95% CI 1.31–1.40), both referring to morning stiffness.

Concerning treatment, significant and protective associations were found only for anti-TNF (OR 0.63, 95% CI 0.48–0.94, $p = 0.024$).

The multivariate logistic regression (Table 5) showed that high fatigue was associated with sex (OR 1.34, 95% CI 1.03–1.74, $p = 0.031$), question 6 of the SF-12 questionnaire (OR 1.83, 95% CI 1.39–2.42, $p < 0.001$), vertebral pain in

the last week (OR 1.22, 95% CI 1.15–1.29, $p < 0.001$), PtGA (OR 1.24, 95% CI 1.16–1.33, $p < 0.001$), ASQoL (OR 1.11, 95% CI 1.08–1.14, $p < 0.001$), and the fifth item of BASDAI (OR 1.26, 95% CI 1.19–1.34, $p < 0.001$). In our analysis, the sixth item of the BASDAI acted as a protective factor (OR 0.94, 95% CI 0.88–0.99, $p = 0.026$) in the appearance of fatigue.

The multivariate linear regressions showed that 13.5% of fatigue was explained by sex and the sixth question of the SF-12 ($R^2 = 0.135$), whereas disease-related factors and disease activity (vertebral pain in the last week, PtGA, ASQoL, and the fifth and sixth items of the BASDAI) explained 54.1% of the variance ($R^2 = 0.514$).

Table 4. Univariate logistic regression regarding disease activity factors. P value compares patients with “low fatigue” against “high fatigue.” Percentages indicate no. patients with the covariate from the total no. patients in the category of fatigue. Values are mean (SD) unless otherwise specified.

Variables	Total, n (%)	Low Fatigue, ≤ 5	High Fatigue, > 5	OR (95% CI)	p
BASDAI	4.06 (2.38)	2.79 (1.76)	6.23 (1.62)	2.83 (2.61–3.08)	< 0.001
BASFI	3.50 (2.69)	2.53 (2.32)	5.16 (2.46)	1.51 (1.45–1.57)	< 0.001
Nocturnal vertebral pain, VAS, cm	3.61 (2.97)	2.50 (2.46)	5.51 (2.80)	1.48 (1.43–1.54)	< 0.001
Vertebral pain in the last week, VAS, cm	3.81 (2.81)	2.70 (2.37)	5.70 (2.50)	1.58 (1.52–1.65)	< 0.001
Patient's global VAS of disease activity, cm	4.42 (2.71)	3.29 (2.34)	6.36 (2.16)	1.74 (1.65–1.82)	< 0.001
Physician's global VAS of disease activity, cm	3.03 (2.11)	2.54 (1.95)	3.86 (2.10)	1.36 (1.30–1.42)	< 0.001
ASQoL	6.10 (5.12)	4.18 (4.13)	9.42 (4.97)	1.26 (1.23–1.28)	< 0.001
CRP ≥ 5 mg/dl, %	953 (45.49)	534 (40.33)	419 (54.35)	1.76 (1.47–2.11)	< 0.001
ESR, mm/h	18.02 (15.82)	16.87 (14.58)	19.99 (17.56)	1.01 (1.01–1.02)	< 0.001
Item 5 BASDAI	4.43 (3.15)	3.16 (2.73)	6.61 (2.57)	1.54 (1.48–1.59)	< 0.001
Item 6 BASDAI	3.54 (2.97)	2.62 (2.68)	5.10 (2.87)	1.35 (1.31–1.40)	< 0.001

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; VAS: visual analog scale; ASQoL: ankylosing spondylitis quality of life; CRP: C-reactive protein; ESR: erythrocyte sedimentation rate.

Table 5. Multivariate logistic regression regarding the statistically significant covariates obtained in the univariate logistic regressions. Chi-square: 938.35 $p < 0.001$. P value compares patients with “low fatigue” against “high fatigue.”

Variables	OR (95% CI)	p
Female, ref. male	1.34 (1.03–1.74)	0.031
SF-12 question 6	1.83 (1.39–2.42)	< 0.001
Vertebral pain in the last week, VAS, cm	1.22 (1.15–1.29)	< 0.001
Patient's global VAS of disease activity, cm	1.24 (1.16–1.33)	< 0.001
ASQoL	1.11 (1.08–1.14)	< 0.001
Item 5 BASDAI	1.26 (1.19–1.34)	< 0.001
Item 6 BASDAI	0.94 (0.88–0.99)	0.026

ref.: reference; SF-12: Medical Outcomes Study Short Form-36; VAS: visual analog scale; ASQoL: ankylosing spondylitis quality of life; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

DISCUSSION

Our study shows that fatigue is an important symptom in patients with SpA, having a prevalence of 36.87%. Our results are different from those of studies from other countries^{1,3}, in which the prevalence of fatigue is around 50%, perhaps because sociodemographics and ambient characteristics are not the same.

Our study has some limitations. One of them is the data collection, which was performed by different rheumatologists. Another is the use of a diverse range of laboratories to quantify the blood tests. However, this provides a greater external validity to our results. Another limitation is that we did not assess the presence of other diseases that produce fatigue, such as hypothyroidism, diabetes, and obstructive sleep apnea syndrome.

Our study shows the involvement of sociodemographic factors, especially sex, in the appearance of fatigue. The

appearance of fatigue in women may be explained by the effect of cortisol and the female hypothalamic-pituitary-gonadal axis theory suggested by some authors for other musculoskeletal diseases^{23,24}.

We showed that patients who do physical work have high levels of fatigue; nevertheless, doing aerobic exercise habitually represents a protective factor against developing this symptom. Therefore, aerobic exercise of moderate intensity, which includes walking, postural correction therapy, and swimming, is recommended to prevent fatigue in patients with SpA^{25,26,27}.

Our results suggest that fatigue is related to the emotional status, which confirms the influence of a psychological component in the development of this symptom²⁸ and emphasizes the importance of a multidisciplinary treatment for patients with SpA.

Regarding disease-related factors, we showed that fatigue is associated with the radiographic axial form and inflammatory back pain. Both can be related to nocturnal pain, and as a consequence can lead to frequent awakening during the night^{26,29}, causing high fatigue during the day.

Fatigue was less frequent in patients who received anti-TNF. This result is unexpected because patients who are treated with biologic drugs often have more severe disease or resistance to other treatments. However, our results are similar to other studies that demonstrated a reduction in fatigue of > 50% after 3 years of treatment with anti-TNF³⁰. This can be explained by the improvement in other variables associated with fatigue, such as the BASFI, pain in the last week, and the ASQoL.

Our study confirms the relationship between high fatigue and the high disease activity measured with PtGA of disease activity³, the BASFI, pain in the last week, and ASQoL.

Our analysis shows that the fifth item of the BASDAI (referring to stiffness intensity) acts as a risk factor for developing fatigue while the sixth item of the BASDAI (referring

to stiffness duration) is a protective factor. One possible explanation could be that patients with longer stiffness duration may have a high level of vertebral ankylosis and longer disease duration, so they could have a “normalization” phenomenon or “familiarization” to fatigue²⁹. Therefore, the importance of stiffness lies in its intensity and not in its duration.

Our study shows that 54.1% of fatigue is explained by disease-related factors and disease activity, whereas sex and mental component explain it in 13.5% (a significant percentage considering the multifactorial characteristic of this symptom). These results point to the emotional component and sex as contributory causes in the appearance of fatigue. Therefore, we recommend a multidisciplinary approach for the treatment of fatigue in clinical practice in patients with SpA. Fatigue assessment is necessary in daily practice, and fatigue should be considered an SpA symptom with an importance comparable to pain and stiffness.

Future studies will need to assess fatigue at several timepoints to obtain a better understanding of this symptom. Studies could focus on its physiopathology and its use as a principal outcome in clinical trials.

APPENDIX 1.

List of study collaborators. REGISPONER Working Group (all in Spain): P. Zarco-Montejo, Hospital Fundación Alcorcón, Madrid; C. González, Hospital Gregorio Marañón, Madrid; J. Mulero-Mendoza, Hospital Puerta de Hierro, Madrid; J.L. Fernández-Sueiro, Hospital Juan Canalejo, La Coruña; R. Almodóvar, Hospital Fundación Alcorcón, Madrid; J. Gratacós-Masmitjà, Hospital Parc Taulí, Barcelona; X. Juanola-Roura, Hospital Gellvitge, Barcelona; C. Montilla, Hospital Virgen de la Vega, Salamanca; E. Moreno, Hospital San Rafael, Barcelona; A. Juan-Mas, Hospital Fundación Son Llatzer, Mallorca; P. Fernández-Dapica, Hospital 12 de Octubre, Madrid; M.C. Fernández-Espartero, Hospital de Móstoles, Madrid; V. Villaverde, Hospital de Móstoles, Madrid; M.E. Brito-Brito, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; J.C. Torre-Alonso, Hospital Monte Naranco, Oviedo; E. Batlle-Gualda, Hospital General Universitario, Alicante; E. Cuende-Quintana, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid; T. Clavaguera-Poch, Hospital de Palma, Girona; M. Fernández-Prada, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara; and E. Judez-Navarro, Hospital Virgen del Perpetuo Socorro, Albacete.

REFERENCES

1. Missaoui B, Revel M. Fatigue in ankylosing spondylitis. *Ann Readapt Med Phys* 2006;49:305-8, 389-91.
2. Belza B. Comparison of self-reported fatigue in rheumatoid arthritis and controls. *J Rheumatol* 1995;22:639-43.
3. Chauffier K, Paternotte S, Burki V, Durnez A, Elhaï M, Koumakis E, et al. Fatigue in spondyloarthritis: a marker of disease activity. A cross-sectional study of 266 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:864-70.
4. Davies H, Brophy S, Dennis M, Cooksey R, Irvine E, Siebert S. Patient perspectives of managing fatigue in Ankylosing Spondylitis, and views on potential interventions: a qualitative study. *BMC Musculoskelet Disord* 2013;14:163.
5. Calin A, Edmunds L, Kennedy LG. Fatigue in ankylosing spondylitis—why is it ignored? *J Rheumatol* 1993;20:991-5.
6. Günaydin R, Göksel Karatepe A, Çeşmeli N, Kaya T. Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: relationships with disease-specific variables, depression, and sleep disturbance. *Clin Rheumatol* 2009;28:1045-51.
7. van Tubergen A, Coenen J, Landewé R, Spoorenberg A, Chorus A, Boonen A, et al. Assessment of fatigue in patients with ankylosing spondylitis: a psychometric analysis. *Arthritis Rheum* 2002;47:8-16.
8. Garret S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21:2286-91.
9. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O’Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994;21:2281-5.
10. Sokka T, Toloza S, Cutolo M, Kautiainen H, Makinen H, Gogus F, et al; QUEST-RA Group. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R7.
11. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of Spondyloarthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68 Suppl 2:ii1-44.
12. Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N. Assessment of fatigue in Moroccan patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2010;29:1295-9.
13. Collantes E, Zarco P, Muñoz E, Juanola X, Mulero J, Fernández-Sueiro JL, et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONER) extended report. *Rheumatology* 2007;46:1309-15.
14. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-27.
15. Turan Y, Duruöz MT, Bal S, Güvenc A, Cerrahoglu L, Gurgan A. Assessment of fatigue in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2007;27:847-52.
16. Vera-Villaruel P, Silva J, Celis-Atenas K, Pavez P. [Evaluation of the SF-12: Usefulness of the mental health scale]. [Article in Spanish] *Rev Med Chil* 2014;142:1275-83.
17. Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009;68:770-6.
18. MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): A new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum* 1998;41:2263-70.
19. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA* 1977;237:2613-4.
20. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:20-6.
21. Khan MA. Update on spondyloarthropathies [review]. *Ann Intern Med* 2002;135:896-907.
22. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
23. Demitrack MA, Dale JK, Straus SE, Laue L, Listwak SJ, Kruesi MJ, et al. Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;73:1224-34.
24. Gur A, Cevik R, Nas K, Colpan L, Sarac S. Cortisol and hypothalamic-pituitary-gonadal axis hormones in follicular-phase women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome and effect of depressive symptoms on these hormones. *Arthritis Res Ther* 2004;6:R232-8.

25. Da Costa D, Dritsa M, Ring A, Fitzcharles MA. Mental health status and leisure-time physical activity contribute to fatigue intensity in patients with spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2004;51:1004-8.
26. Jones SD, Koh WH, Steiner A, Garrett SL, Calin A. Fatigue in ankylosing spondylitis: its prevalence and relationship to disease activity, sleep, and other factors. *J Rheumatol* 1996;23:487-90.
27. van Tubergen A, Landewé R, van der Heijde D, Hidding A, Wolter N, Asscher M, et al. Combined spa-exercise therapy is effective in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res* 2001;45:430-8.
28. Dagfinrud H, Vollestad NK, Loge JH, Kvien TK, Mengshoel AM. Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: A comparison with the general population and associations with clinical and self-reported measures. *Arthritis Rheum* 2005;53:5-11.
29. Naegeli AN, Flood E, Tucker J, Devlen J, Edson-Heredia E. The patient experience with fatigue and content validity of a measure to assess fatigue severity: qualitative research in patients with ankylosing spondylitis (AS). *Health Qual Life Outcomes* 2013;11:192.
30. Braun J, Baraliakos X, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, et al. Persistent clinical response to the anti-TNF-alpha antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. *Rheumatology* 2005;44:670-6.



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com/en



Original article

Cardiovascular risk factors in patients with spondyloarthritis from Northern European and Mediterranean countries: An ancillary study of the ASAS-COMOSPA project



Clementina López-Medina^{a,b,c,*}, Yolanda Jiménez-Gómez^{a,b,c,1}, Anna Moltó^{d,e}, Ruxandra Elena Schiotis^f, Helena Marzo-Ortega^g, Floris A. van Gaalen^h, Salih Ozgocmenⁱ, Maxime Dougados^{d,e}, Jerusalem Calvo-Gutiérrez^{a,b,c}, M. Carmen Castro-Villegas^{a,b,c}, Eduardo Collantes-Estévez^{a,b,c}, Pilar Font-Ugalde^{a,b,c}, on behalf of the ASAS-COMOSPA task force²

^a Maimónides Institute for Research in Biomedicine of Cordoba (IMIBIC), 14004 Córdoba, Spain

^b Rheumatology Department, Reina Sofia University Hospital, Avda. Menéndez Pidal, s/n., 14004 Córdoba, Spain

^c Córdoba University (UCO), 14004 Córdoba, Spain

^d Paris Descartes University, Rheumatology Department, Cochin Hospital, AP-HP, 75014 Paris, France

^e Inserm (U1153), Clinical Epidemiology and Biostatistics, PRES Sorbonne Paris-Cité, 75014 Paris, France

^f Iuliu Hatieganu, University of Medicine and Pharmacy and Department of Rheumatology, SCBI, 400012 Cluj-Napoca, Romania

^g Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, University of Leeds and NHR Leeds Musculoskeletal Biomedical Research Unit, Chapel Allerton Hospital, LS7 4SA Leeds, UK

^h Leiden University Medical Center, 2333 ZA Leiden, The Netherlands

ⁱ Department of Rheumatology, Medicalpark Gaziosmanpasa, 34250 Istanbul, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Accepted 12 July 2017
Available online xxx

Keywords:

Spondyloarthritis
Cardiovascular disease
Cardiovascular risk factors
Sociodemographic characteristics

ABSTRACT

Objectives: The objectives of this study were: (1) to compare the prevalence of cardiovascular disease and cardiovascular risk factors among different phenotypes of spondyloarthritis (SpA); (2) to assess the differences in cardiovascular disease and cardiovascular risk factors between two geographical areas, i.e. Northern Europe vs. Mediterranean region; (3) to identify potential predictive factors for high Framingham Risk Score regarding disease features in SpA and geographical area.

Methods: Ancillary analysis of the international, multicentric, observational, cross-sectional ASAS-COMOSPA study. Cardiovascular disease and cardiovascular risk factors were compared depending on SpA phenotype and geographical regions. Potential factors associated with higher cardiovascular risk (i.e. Framingham Risk Score) were determined by a multiple logistic regression.

Results: The most frequent cardiovascular risk factor and cardiovascular disease were smoking (31.2%) and ischemic heart disease (3.2%), respectively. Regarding SpA phenotype, axial SpA patients showed significantly lower prevalence ($P < 0.05$) of hypertension (19.2% vs. 33.8% vs. 26.6% for axial, peripheral and mixed phenotypes, respectively), type 2 diabetes mellitus (4.3% vs. 8.5% vs. 7.4%), dyslipidemia (13.9% vs. 28.4% vs. 15.2%) and ischemic heart disease (2.4% vs. 7.0% vs. 3.2%). Regarding geographical area, a higher frequency of hypertension (34.7% vs. 19.4%), dyslipidemia (19.3% vs. 14.4%), obesity (29.3% vs. 20.7%) and ischemic heart disease (6.2% vs. 1.8%) was observed for Northern Europe vs. Mediterranean Region, respectively.

Conclusions: Our results suggest that SpA phenotype and geographical area are associated with the prevalence of cardiovascular risk factors and the cardiovascular risk itself, observed in patients in the ASAS-COMOSPA cohort.

© 2017 Société française de rhumatologie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Corresponding author. Reina Sofia University Hospital, IMIBIC, Córdoba University, Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba, Spain.

E-mail address: clementinalopezmedina@gmail.com (C. López-Medina).

¹ These authors contributed equally to this work.

² See section "Acknowledgements".

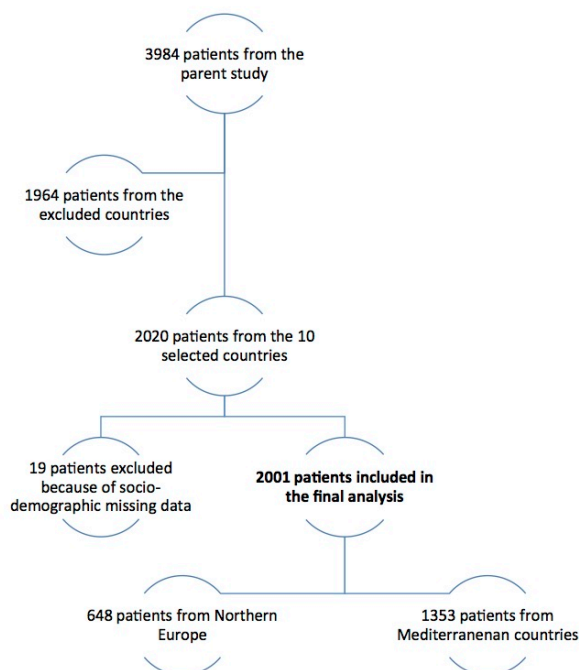


Fig. 1. Distribution of the 2001 patients selected from the parent COMOSPA study.

(> 130/80 mm Hg in case of history of diabetes or renal insufficiency) at the study visit], type 2 diabetes mellitus (T2DM) [defined as history of diabetes or glycaemia > 7.0 mmol/L], dyslipidemia [defined as history of hypercholesterolaemia or cholesterol-lowering therapy or a low-density lipoprotein (LDL) cholesterol above target according to the French recommendations [25], chronic renal failure (CRF) [defined as kidney damage or glomerular filtration rate (GFR) < 60 mL/min/1.73 m² for 3 months or more] and family history of myocardial infarction (MI). Furthermore, the Framingham Risk Score (FRS) [26], was used to estimate the 10-year risk for a CV event of an individual [range from < 5% (low risk) to ≥ 15% (high risk)]. All these variables were collected during a one-to-one study visit for the parent study including the review of the medical charts.

2.4. Statistical analysis

All data presented in the figures and tables are expressed as mean and standard deviation (SD) for continuous variables, and as number and/or percentage of patients for categorical variables. Chi-square test (categorical variables) and independent-samples *t* test (continuous variables) were used to evaluate the association between CV risk factors and SpA phenotype and to compare the prevalence of SpA clinical characteristics and CV risk in Northern European vs. Mediterranean countries.

A multiple logistic regression was performed to assess the variables potentially associated with high FRS (FRS ≥ 15) by including in the model the most important phenotypes and disease activity covariates. Those covariates, which reflect CV risk, were excluded

from the model, with the aim to avoid the presence of similar components on both sides of the equation. Interactions, confounding factors and collinearity were tested, and all comparisons were bilateral considering $P \leq 0.05$ as a significant result.

SPSS 17.0 for Windows was used for the statistical analysis.

3. Results

Demographics and disease characteristics of the 2001 patients included are summarized in Table 1. Participants were predominantly males (1202, 60.1%), had an average age of 46.1 ± 13.3 years and a disease duration of 9.5 ± 10.4 years. A half of patients exhibited mixed involvement (50.1%), whereas 39.8% and 10.1% of patients presented only axial and only peripheral phenotype, respectively.

In the entire population, the most prevalent CV risk factor was smoking ($n = 625$, 31.2%), followed by hypertension ($n = 488$, 24.4%) and obesity ($n = 468$, 23.4%). Prevalence of T2DM, dyslipidemia, family history of MI and CRF were 6.2%, 15.9%, 18.0% and 2.2%, respectively. Regarding CVD, the estimated prevalence for IHD in our study was 3.2% whereas for stroke was 1.6% (Fig. 2).

The analysis of the association between CV risk and SpA phenotype is shown in Table 2. Several CV risk factors were noted to be less frequent in axial SpA patients compared to patients with peripheral and/or mixed involvement. Particularly, axial SpA patients exhibited lower prevalence of hypertension (19.2% vs. 33.8% vs. 26.6%, for axial, peripheral and mixed phenotypes, respectively) and T2DM (4.3% vs. 8.5% vs. 7.4%, for axial, peripheral and mixed phenotypes, respectively) than peripheral and mixed SpA patients.

Please cite this article in press as: López-Medina C, et al. Cardiovascular risk factors in patients with spondyloarthritis from Northern European and Mediterranean countries: An ancillary study of the ASAS-COMOSPA project. Joint Bone Spine (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.07.006>

Table 1

Demographic data and disease characteristics of the 2001 patients from the ASAS-COMOSPA study.

	Global results (%)	Axial involvement (%)	Axial and peripheral involvement (%)	Peripheral involvement (%)
Number of patients	2001	797 (39.8)	1003 (50.1)	201 (10.1)
Age (years), mean (SD)	46.1 (13.3)	43.9 (12.6)	46.5 (13.3)	53.1 (13.1)
Gender (males)	1202 (60.1)	536 (67.3)	543 (54.1)	123 (61.2)
Disease duration (years), mean (SD)	9.5 (10.4)	9.2 (10.5)	10.0 (10.7)	8.3 (8.1)
HLA-B27 ^a	967 (62.67)	471 (59.2)	454 (45.7)	42 (21.0)
Enthesitis	805 (40.2)	208 (26.1)	526 (52.4)	71 (35.3)
Dactylitis	299 (14.9)	0 (0)	212 (21.1)	87 (43.3)
Uveitis	406 (20.3)	164 (20.6)	224 (22.3)	18 (9.0)
Psoriasis	506 (25.3)	81 (10.2)	285 (28.4)	140 (69.7)
IBD	167 (8.3)	56 (7.0)	106 (10.6)	5 (2.5)

All results are presented as mean and standard deviation (SD) and as percentages for continuous and categorical variables, respectively. Percentages indicate number of patients with the covariate from the total number of patients in each category. HLA: human leukocyte antigen; IBD: inflammatory bowel disease.

^a HLA-B27: percentage from the total of available data ($n = 1543$).

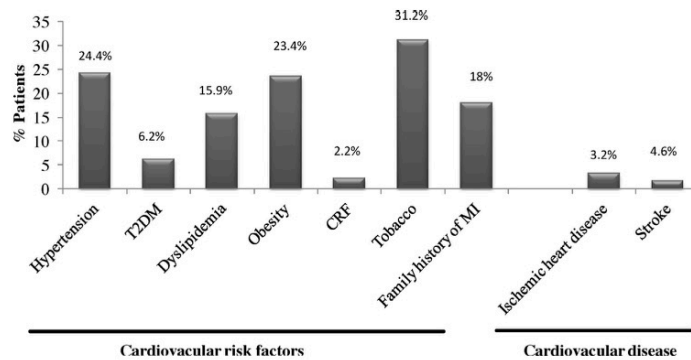


Fig. 2. Prevalence of cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the entire population. T2DM: type 2 diabetes mellitus. CRF: Chronic renal failure; MI: myocardial infarction.

Obesity (19.0% vs. 24.9% vs. 26.8%, for axial, peripheral and mixed phenotypes, respectively) and family history of MI (15.3% vs. 15.6% vs. 21.1%, for axial, peripheral and mixed phenotypes, respectively) were less frequently detected in axial SpA compared to mixed SpA. Furthermore, dyslipidemia was less prevalent (13.9% vs. 28.4% vs. 15.2%, for axial, peripheral and mixed phenotypes, respectively)

and FRS was lower (8.0 vs. 9.4 vs. 8.7, for axial, peripheral and mixed phenotypes, respectively) in axial and mixed SpA patients as compared to peripheral SpA. Regarding tobacco, a higher prevalence of smoking was observed in axial SpA patients compared to peripheral and mixed SpA patients (38.1% vs. 27.4% vs. 26.5%, for axial, peripheral and mixed phenotypes, respectively). Concerning

Table 2

Comparison of the prevalence for CVD and CV risk factors among disease clinical forms.

	Axial involvement $n = 797$ (%)	Axial and peripheral involvement $n = 1003$ (%)	Peripheral involvement $n = 201$ (%)	P-value ^c
Hypertension	153 (19.2)	267 (26.6) ^a	68 (33.8) ^a	<0.001
T2DM	34 (4.3)	74 (7.4) ^a	17 (8.5) ^a	0.01
Dyslipidemia	111 (13.9)	152 (15.2)	57 (28.4) ^{a,b}	<0.001
Obesity	151 (19.0)	267 (26.8) ^a	50 (24.9)	0.001
CRF	15 (1.9)	25 (2.5)	5 (2.5)	n.s.
Tobacco	304 (38.1)	266 (26.5) ^a	55 (27.4) ^a	<0.001
Family history MI	122 (15.3)	206 (21.1) ^a	31 (15.6)	<0.01
IHD	19 (2.4)	32 (3.2)	14 (7.0) ^{a,b}	<0.01
Stroke	12 (1.5)	16 (1.6)	5 (2.5)	n.s.
FRS, mean (SD)	8.0 (8.1)	8.7 (8.7)	12.2 (9.4) ^{a,b}	<0.001

All results are presented as percentages for categorical variables, and as mean and standard deviation (SD) for continuous variables. Percentages indicate number of patients with the covariate from the total number of patients in each disease clinical form. CRF: chronic renal failure; IHD: ischemic heart disease; FRS: Framingham Risk Score; MI: myocardial infarction; T2DM: type 2 diabetes mellitus; CVD: Cardiovascular disease CV risk factors: Cardiovascular risk factors.

^a Significant differences ($P \leq 0.05$) regarding axial involvement.

^b Significant differences ($P \leq 0.05$) regarding axial and peripheral involvement.

^c Calculated using ANOVA for the covariate FRS with post hoc analysis using Sidak test and a chi-square test for the rest of covariates.

Please cite this article in press as: López-Medina C, et al. Cardiovascular risk factors in patients with spondyloarthritis from Northern European and Mediterranean countries: An ancillary study of the ASAS-COMOSPA project. Joint Bone Spine (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.07.006>

Table 3

Comparison of the prevalence of disease characteristics, CV risk factors and CVD in Northern European countries vs. Mediterranean countries.

	Global results n = 2001 (%)	Mediterranean countries n = 1353 (%)	Northern European countries n = 648 (%)	OR (95% CI)	P-value ^a
Age (years), mean (SD)	46.1 (13.3)	44.28 (12.7)	49.95 (13.5)	1.03 (1.02–1.04)	<0.001
Sex (male)	1202 (60.1)	804 (59.4)	398 (61.4)	1.09 (0.90–1.32)	n.s.
Disease d (years), mean (SD)	9.5 (10.4)	7.9 (12.0)	12.8 (12.3)	1.04 (1.03–1.05)	<0.001
HLA-B27 ^b	967 (62.67)	604 (56.6)	363 (76.2)	2.46 (1.93–3.14)	<0.001
Clinical form					
Axial (ref.)	797 (39.8)	585 (43.2)	212 (32.7)	Reference	
Axial and peripheral	1003 (50.1)	671 (49.6)	332 (51.2)	1.36 (1.11–1.67)	<0.01
Peripheral	201 (10.1)	97 (7.17)	104 (16.05)	2.96 (2.15–4.07)	<0.001
Enthesitis	805 (40.2)	547 (40.4)	258 (39.8)	0.97 (0.80–1.18)	n.s.
Dactylitis	299 (14.9)	178 (13.2)	121 (18.7)	1.52 (1.18–1.95)	0.001
Uveitis	406 (20.3)	235 (17.4)	171 (26.4)	1.71 (1.37–2.14)	<0.001
Psoriasis	506 (25.3)	274 (20.3)	232 (35.8)	2.19 (1.78–2.70)	<0.001
IBD	167 (8.3)	95 (7.0)	72 (11.1)	1.65 (1.2–2.28)	<0.01
Hypertension	488 (24.4)	263 (19.4)	255 (34.7)	2.20 (1.78–2.72)	<0.001
T2DM	125 (6.2)	86 (6.4)	39 (6.0)	0.94 (0.64–1.39)	n.s.
Dyslipidemia	320 (15.9)	195 (14.4)	125 (19.3)	1.42 (1.11–1.81)	<0.01
Obesity	468 (23.4)	280 (20.7)	188 (29.3)	1.59 (1.28–1.96)	<0.001
CRF	45 (2.2)	20 (1.5)	25 (3.9)	2.67 (1.47–4.85)	0.001
Smoking status	625 (31.2)	406 (30.0)	219 (33.8)	1.19 (0.97–1.45)	n.s.
Family history of MI	359 (18.0)	232 (17.1)	127 (19.6)	1.16 (0.92–1.48)	n.s.
IHD	65 (3.2)	25 (1.8)	40 (6.2)	3.49 (2.10–5.81)	<0.001
Stroke	33 (1.6)	17 (1.3)	16 (2.5)	1.99 (0.99–3.96)	n.s.
FRS, mean (SD)	8.8 (8.6)	7.49 (7.8)	11.42 (9.6)	1.05 (1.04–1.06)	<0.001

All results are presented as mean and standard deviation (SD), and number of patients (%) for continuous and categorical variables, respectively. Percentages indicate number of patients with the covariate from the total number of patients in each category. Disease d: disease duration; HLA: human leukocyte antigen; CI: confidence interval; CRF: chronic renal failure; FRS: Framingham Risk score; IBD: inflammatory bowel disease; IHD: ischemic heart disease; MI: myocardial infarction; OR: odds ratio; SD: standard deviation; T2DM: type 2 diabetes mellitus; Ref.: reference.

^a Calculated using a univariate logistic regression. Mediterranean countries were used as the reference category. The OR represents Northern European countries vs. Mediterranean countries.

^b Number of HLA-B27 positive patients from the total of available data (n = 1532).

CVD, there were no significant differences for stroke among SpA phenotypes; however, IHD was less frequent in axial and mixed SpA patients compared to peripheral SpA patients (2.4% vs. 7.0% vs. 3.2%, for axial, peripheral and mixed phenotypes, respectively).

SpA clinical characteristics and the prevalence of CV risk and CVD in patients from Northern European vs. Mediterranean countries was compared (Table 3). Geographically, 1353 patients (67.6%) belonged to Mediterranean area countries and 648 (32.4%) to Northern European countries, with an average disease duration of 7.9 ± 12.0 and 12.8 ± 12.3 years, respectively. A higher mean age (49.9 ± 13.5 vs. 44.28 ± 12.7 years) and longer disease duration (12.8 ± 12.3 vs. 7.9 ± 12.0 years), was noted in Northern Europeans. These patients also have significantly higher frequency of HLA-B27 antigen (72.6% vs. 56.6%), dactylitis (18.7% vs. 13.2%), uveitis (26.4% vs. 17.4%), psoriasis (35.8% vs. 20.3%) and IBD (11.1% vs. 7.0%, P = 0.002). Regarding CV risk, higher prevalence of hypertension (34.7% vs. 19.4%), dyslipidemia (19.3% vs. 14.4%), obesity (29.3% vs. 20.7%) and CRF (3.9% vs. 1.5%), was observed in patients from countries of Northern European region vs. Mediterranean region. Further, a higher prevalence of IHD (6.2% vs. 1.8%), was detected in patients from Northern European vs. Mediterranean countries. Detailed prevalence for CVD and CV risk factors per sex, age interval and country are summarised in an additional file [Appendix A, Tables S1–S10; See the supplementary material associated with this article online].

Finally, a multiple logistic regression model was used to identify potential predictors of high FRS (Table 4). A higher FRS was present in SpA patients from Northern European vs. Mediterranean region (OR 1.69; P < 0.001). Furthermore, elevated FRS was observed in patients with a longer disease duration (OR: 1.09; P < 0.001), peripheral involvement (OR: 1.62; P < 0.01), psoriasis (OR: 1.83; P < 0.001), presence of tender joints (OR: 1.03; P < 0.01) and elevated ESR levels (OR: 1.01; P < 0.05).

Table 4Identification of potential predictors of high Framingham index score^a.

	OR (95% CI)	P-value
North Europe (ref. Mediterranean patients)	1.68 (1.28–2.21)	<0.001
Disease duration (years)	1.09 (1.08–1.11)	<0.001
Clinical form		
Mixed involvement (ref. axial)	1.02 (0.76–1.37)	n.s.
Peripheral involvement (ref. axial)	1.85 (1.25–2.75)	<0.01
Psoriasis	1.99 (1.47–2.69)	<0.001
Dactylitis	0.65 (0.45–0.95)	<0.05
Number of tender joints	1.03 (1.01–1.05)	<0.01
ESR	1.01 (1.00–1.01)	<0.05

Hosmer-Lemeshow test: $\chi^2 = 8.916$, P = 0.349. Variables included in the model: disease duration, geographical area, HLA-B27, clinical form, dactylitis, enthesitis, uveitis, psoriasis, inflammatory bowel disease, number of tender joints, number of swollen joints, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-CRP (ASDAS-CRP), C Reactive Protein (CRP), Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) and Patient Global Visual Analogue Scale (PGVAS). Ref.: Reference.

^a Calculated using a multiple logistic regression. Primary outcome: Framingham risk score ≥ 15.

4. Discussion

To our knowledge, this is the first study that has assessed the prevalence of CVD and its classical risk factors in patients with different SpA phenotypes together with the influence of the geographical area (Northern Europe vs. Mediterranean) in the prevalence of CV risk and SpA clinical characteristics.

Several studies have suggested an increased risk of hypertension, T2DM, obesity and dyslipidemia in the two most common subtypes of SpA, PsA [11,13,27] and AS [10,11,28], compared to the general population. However, studies evaluating the CV risk profile between both diseases have provided contradictory results [11,14,29], showing a similar or lower prevalence of CV risk in

Please cite this article in press as: López-Medina C, et al. Cardiovascular risk factors in patients with spondyloarthritis from Northern European and Mediterranean countries: An ancillary study of the ASAS-COMOSPA project. Joint Bone Spine (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.07.006>

AS than PsA patients. The observed discrepancies may be due to the fact that these studies do not compared all clinical phenotypes present in SpA. The present analysis, conducted in the ASAS-COMOSPA database, is the first one that took into account the phenotypes of the disease. Our results demonstrated that axial SpA patients exhibited a lower prevalence of traditional CV risk factors than patients with peripheral and/or mixed phenotypes and this could be associated to a lower development of CV events. Consistent with our results, previous data showed that predominantly axial SpA is related with a lower frequency of hypertension, dyslipidemia, T2DM and obesity [14,30] than PsA (a mainly peripheral disease). However, an increased prevalence of family history of MI was observed in patients with axial SpA, an independent risk factor that may contribute to a higher prevalence of CVD [30]. Finally, a higher prevalence of smoking was observed in patients with axial phenotype than in those with peripheral and mixed phenotype, as previously reported in AS patients [14,29].

Regarding CV comorbidities, previous studies have demonstrated an increased risk of CV mortality in AS and PsA patients [31], with a prevalence of CV events similar for both diseases [11,29]. However, as mentioned above, these studies did not consider the clinical phenotype of the disease. Our present study is the first one, to our knowledge, which showed that IHD has a lower prevalence in axial SpA patients than those with peripheral phenotype. Moreover, the decreased prevalence of CVD in axial SpA is consistent with our results demonstrating that these patients exhibit less classical CV risk factors (i.e. hypertension, obesity, T2DM, dyslipidemia and family history of MI) than peripheral and/or mixed SpA patients.

The reason for the reduced prevalence of CVD and its traditional risk factors in axial SpA patients could be due to the low disease activity in these patients, which results in a decrease of pro-inflammatory state and, consequently, in a reduction in classical CV risk factors (i.e. dyslipidemia, T2DM, obesity). Nevertheless, in our present study, there are non-significant differences in disease activity between axial and peripheral phenotypes; although, mixed SpA patients exhibited higher levels of disease activity markers than axial and peripheral SpA patients. An additional file shows this in more detail (Appendix A, Table S11). Our findings are indicative of an inflammatory status at the recruitment moment and only a history of low activity during disease progression might explain the reduced CV events observed in axial SpA patients. Additional factors should be taken into account for the difference in CV risk between phenotypes. Perhaps one of the causes of the increased prevalence of vascular risk in peripheral SpA patient is the physical inactivity as a result of progressive joint damage. On the same note, PsA patients showed low levels of physical exercise [32] and in rheumatoid arthritis (a predominantly peripheral form) an association of physical inactivity with increased CV risk [33] has been demonstrated. Likewise, a higher prevalence of metabolic syndrome, an independent predictor of CV events, has been noted in patients with PsA, but not AS, compared to the general population [14].

The comparison of the two population groups suggested that SpA patients from the two geographical regions displayed differences in phenotype, CV comorbidities and in classical CV risk factors. Specifically, SpA patients from Northern European countries showed a lower prevalence of axial involvement, as well as a higher mean age, longer disease duration, an elevated prevalence of HLA-B27 antigen and extra-articular manifestations than countries from Mediterranean region. In relation to CV risk, SpA patients from Northern European area showed a higher prevalence of traditional CV risk factors (i.e. obesity, hypertension, dyslipidemia, and CRF) and CV comorbidities (i.e. IHD) than those from Mediterranean countries. The increased CV events in Northern European region could be explained by the older age of the patients and longer mean disease duration, both factors related to the development of

CVD [34,35]. Likewise, an HLA-B27-associated cardiac syndrome consisting of aortic insufficiency and atrial ventricular block has been described [36], demonstrating the implication of this antigen in CV pathogenesis. Nevertheless, the higher prevalence of peripheral involvement observed in this geographical area might also contribute to increased development of CV risk factors observed in these patients (Appendix A, Table S12).

The prevalence of CV risk profile was different than what has been reported in healthy individuals from each geographical area. Specifically, in Northern Europe the prevalence of obesity was estimated at 11.8% in healthy individual (reference data from Netherlands) [37,38] whereas in our SpA patients it was 29.30%. However, global prevalence of dyslipidemia, hypertension and T2DM was similar in healthy individuals (23.2%, 31.4% and 7.9% respectively) and SpA patients (19.3%, 34.7% and 6.0% respectively). Regarding countries from Mediterranean region, we noted that the estimated prevalence of hypertension, dyslipidemia and T2DM was 42.6%, 49.5% and 13.6% in healthy individual (reference data from Spain) [39,40] and 19.4%, 14.4% and 6.4% in our SpA patients. In relation to obesity, we observed that the global prevalence was estimated at 29.7% in healthy individuals and 20.7% in SpA patients. Thus, our data suggest that disease phenotype may be involved in the development of CV comorbidities in SpA patients.

This study presents some limitations. First, the study was performed in 2001 of the 3984 patients who form the COMOSPA database, which can hamper the external validity of the study. Secondly, the prevalence of CVD might have been underestimated as a result of the inability of patients to participate or even died at a premature age, preventing them to collaborate in the study. Finally, the prevalence of CV comorbidities in these patients was variable across countries. This finding can be explained by the socioeconomic differences, which has an effect on health systems, and differences in diet, genetic and environment; however, it is possible that this may be also influenced by the selection type used in each country.

Overall, our results seem to indicate that SpA phenotype and sociodemographic characteristics are associated with the CV risk observed in the two geographical areas. A better knowledge of the association between SpA and CV comorbidities is useful for the development of a comprehensive and integrated intervention in the prevention of CVD, for minimizing the impact of the CV risk, and for improving patients' long-term outcome.

Funding source

The ASAS-COMOSPA parent study was conducted thanks to an unrestricted grant from Abbvie, Pfizer and UCB. This ancillary study has not any funding source. YJ-G was supported by a contract from the University of Cordoba (Co-financing of the Research Plan of the University of Cordoba and the Operating Program of the European Regional Development Funds (ERDF) for Andalusia).

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

Acknowledgements

National coordinators of ASAS-COMOSPA from the participating countries in this study: Braun, Jürgen (Germany), Hajjaj-Hassouni, Najia (Morocco), Kamal El-Zorkany, Bassel (Egypt), Montecucco, Carlo-Maurizio (Italy), Van Den Bosch, Filip (Belgium). Spanish collaborators: Raquel Almodovar González MD, Hospital Fundación Alcorcón, Madrid Spain. Elena Alonso Blanco-Morales MD, Hospital Universitario Juan Canalejo, La Coruña, Spain. María

Please cite this article in press as: López-Medina C, et al. Cardiovascular risk factors in patients with spondyloarthritis from Northern European and Mediterranean countries: An ancillary study of the ASAS-COMOSPA project. Joint Bone Spine (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.07.006>

Aparicio Espinar MD, Hospital Universitario Bellvitge, Barcelona, Spain. Eugenio del Miguel Mendieta MD. PhD, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain. Cristina Fernandez Carballido MD, Hospital General Universitario de Elda, Elda, Spain. Mari Cruz Fernandez Espartero MD, Hospital de Mostoles, Madrid, Spain. Manuel Fernandez-Prada MD, Hospital de Guadalajara, Guadalajara, Spain. Dolors Grados Cánovas MD, Hospital San Rafael, Barcelona, Spain. Jordi Gratacós Masmitjà MD. PhD, Hospital Universitario Parc Taulí, Badalona, Spain. Ramón Mazzuchelli Esteban MD, Hospital Fundación Alcorcón, Madrid, Spain. Juan Mulero Mendoza MD. PhD, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Spain. Jose Raul Noguera Pons MD, Hospital de Elche, Elche, Spain. Carlos Rodriguez Lozano MD, Hospital Universitario Negrin, Tenerife, Spain. Virginia Villaverde MD, Hospital de Mostoles, Madrid, Spain. Pedro Zarco Montejo MD. PhD, Hospital Fundación Alcorcón, Madrid, Spain.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data (Tables S1–S12) associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.07.006>.

References

- [1] Baeten D, Breban M, Lories R, et al. Are spondylarthritides related but distinct conditions or a single disease with a heterogeneous phenotype? *Arthritis Rheum* 2013;65:12–20.
- [2] Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777–83.
- [3] Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70:25–31.
- [4] van der Horst-Bruinsma IE, Nurmoohamed MT. Management and evaluation of extra-articular manifestations in spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2012;4:413–22.
- [5] Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet* 2011;377:2127–37.
- [6] Peters MJL, van Eijk IC, Smulders YM, et al. Signs of accelerated preclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2010;37:161–6.
- [7] Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Atherosclerosis and cardiovascular disease in the spondyloarthritides, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:612–20.
- [8] Heeneman S, Daemen MJ. Cardiovascular risks in spondyloarthritides. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:358–62.
- [9] Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkman BA, et al. Cardiovascular risk profile of patients with spondyloarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004;34:585–92.
- [10] Mathieu S, Motreff P, Soubrier M, et al. An independent cardiovascular risk factor? *Joint Bone Spine* 2010;77:542–5.
- [11] Han C, Robinson Jr DW, Hackett MV, et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33:2167–72.
- [12] Szabo SM, Levy AR, Rao SR, et al. Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2011;63:3294–304.
- [13] Gladman DD, Ang M, Su L, et al. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1131–5.
- [14] Mok CC, Ko GT, Ho LY, et al. Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:195–202.
- [15] Anthony D, George P, Eaton CB. Cardiac risk factors: environmental, sociodemographic and behavioral cardiovascular risk factors. *FP Essent* 2014;421:16–20.
- [16] Beer-Borst S, Morabia A, Hercberg S, et al. Obesity and other health determinants across Europe: the EURALIM project. *J Epidemiol Community Health* 2000;54:424–30.
- [17] O'Doherty MG, Cairns K, O'Neill V, et al. Effect of major lifestyle risk factors, independent and jointly, on life expectancy with and without cardiovascular disease: results from the Consortium on Health and Ageing Network of Cohorts in Europe and the United States (CHANCES). *Eur J Epidemiol* 2016;31:455–68.
- [18] Stefler D, Malyutina S, Kubinova R, et al. Mediterranean diet score and total and cardiovascular mortality in Eastern Europe: the HAPIEE study. *Eur J Nutr* 2017;56:421–9.
- [19] Nichols M, Townsend N, Scarborough P, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. Sophia Antipolis: European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology; 2012 [ISBN 978-2-9537898-1-2].
- [20] Townsend N, Nichols M, Scarborough P, et al. Cardiovascular disease in Europe – epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015;36:2696–705.
- [21] Moltó A, Etcheto A, van der Heijde D, et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1016–23.
- [22] Dinu M, Pagliai G, Casini A, et al. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J Clin Nutr* 2017. <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2017.58>.
- [23] Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21(12):2286–91.
- [24] van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(12):1811–8.
- [25] Santé-HAS-Accueil. HAD. <http://www.has-sante.fr/portail/jcms/1249588/fr/accueil> [accessed 3 Feb 2015].
- [26] D'Agostino Sr RB, Grundy S, Sullivan LM, et al. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001;286:180–7.
- [27] Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, et al. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls – the role of inflammation. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:718–23.
- [28] Chen HH, Yeh SY, Chen HY, et al. Ankylosing spondylitis and other inflammatory spondyloarthritides increase the risk of developing type 2 diabetes in an Asian population. *Rheumatol Int* 2014;34:265–70.
- [29] Castañeda S, Martín-Martínez MA, González-Juanatey, et al. Cardiovascular morbidity and associated risk factors in Spanish patients with chronic inflammatory rheumatic diseases attending rheumatology clinics: baseline data of the CARMA Project. *Semin Arthritis Rheum* 2015;44:618–26.
- [30] Prabhakaran D, Jeemon P. Should your family history of coronary heart disease scare you? *Mt Sinai J Med* 2012;79:721–32.
- [31] Haroon NN, Paterson JM, Li P, et al. Patients with ankylosing spondylitis have increased cardiovascular and cerebrovascular mortality: a population-based study. *Ann Intern Med* 2015;163:409–16.
- [32] Gulati AM, Semb AG, Rollefstad S, et al. On the HUNT for cardiovascular risk factors and disease in patients with psoriatic arthritis: population-based data from the Nord-Trøndelag Health Study. *Ann Rheum Dis* 2016;75:819–24.
- [33] Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Panoulas VF, et al. Association of physical inactivity with increased cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:188–94.
- [34] North BJ, Sinclair DA. The intersection between aging and cardiovascular disease. *Circ Res* 2012;110:1097–108.
- [35] Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Fillio JA, et al. The high prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis without clinically evident cardiovascular disease. *Medicine* 2009;88:358–65.
- [36] Lautermann D, Braun J. Ankylosing spondylitis – cardiac manifestations. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:S11–5.
- [37] RIVM. <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheidsdeterminanten> [Accessed March 2014].
- [38] Federation ID. <http://www.idf.org/membership/eur/the-netherlands> [Accessed 2015].
- [39] Menendez E, Delgado E, Fernandez-Vega F, et al. Prevalence, diagnosis, treatment, and control of hypertension in Spain. Results of the Di@bet.es Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016;69:572–8.
- [40] Valdes S, Garcia-Torres F, Maldonado-Araque C, et al. Prevalence of obesity, diabetes and other cardiovascular risk factors in Andalusia (southern Spain). Comparison with national prevalence data. The Di@bet.es study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014;67:442–8.

Please cite this article in press as: López-Medina C, et al. Cardiovascular risk factors in patients with spondyloarthritis from Northern European and Mediterranean countries: An ancillary study of the ASAS-COMOSPA project. *Joint Bone Spine* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.07.006>

ISSN:1699-258X

Reumatología Clínica

Reumatología Clínica

Volumen 12, Especial Congreso Mayo 2016

XLII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología

Barcelona, 18-21 de mayo de 2016



Volumen 12, Especial Congreso, Mayo 2016, Páginas 1-264



www.reumatologiaclinica.org

Tabla Comunicación 1

Resultados estudio	Control (n)	Experimental (n)	Diferencia
Objetivo terapéutico por protocolo	55	58	
OTA 12 meses (% [IC95%])	83,8% [64,8% a 102,7%]	81,3% [62,8% a 99,8%]	-2,5% [-16,6% a 11,7%]
OTI 12 meses (% [IC95%])	83,7% [64,7% a 102,7%]	78,2% [59,7% a 96,8%]	-5,5% [-20,6% a 9,7%]
Objetivo terapéutico por intención de tratar	60	60	
OTA 12 meses (% [IC95%])	84,8% [66,2% a 103,3%]	80,1% [61,7% a 98,5%]	-4,7% [-18,6% a 9,3%]
OTI 12 meses (% [IC95%])	84,7% [66,1% a 103,2%]	77,3% [59,0% a 95,7%]	-7,33% [-22,2% a 7,5%]
Otras variables eficacia			
BASDAI			ns
EVA dolor nocturno			ns
EVA paciente			ns
EVA médico			ns
ASDAS-PCR			ns
BASFI			ns
Abandono de tto por ineficacia (crit. médico)	3(5%)	9(14%)	ns
Seguridad			
Efectos adversos	40%	30%	ns
Infecciones	25%	17%	ns
Efectos adversos graves	7%	3%	ns

Conclusiones: En pacientes con remisión clínica mantenida, la reducción de dosis no es inferior en términos de eficacia y seguridad a la dosis estándar según ficha técnica, por lo que se debería considerar su implementación sistemática en estas situaciones.

2. EVALUACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON ESPONDILOARTRITIS PERTENECIENTES A DOS GRUPOS POBLACIONALES Y LA RELACIÓN DE DICHO RIESGO CON LA ENFERMEDAD Y SU ACTIVIDAD. DATOS OBTENIDOS DE ASAS-COMOSPA

C. López-Medina, P. Font-Ugalde, J. Calvo Gutiérrez, M.C. Castro Villegas, R. Ortega-Castro, A. Escudero Contreras y E. Collantes-Estévez

Hospital Universitario Reina Sofía/Universidad de Córdoba/IMIBIC. Córdoba.

Objetivos: Evaluar la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en enfermos con espondiloartritis (EsA) comparando dos grupos poblacionales con diferencias sociodemográficas, y conocer los ítems que determinan la variabilidad del índice de Framingham.

Métodos: Estudio observacional, transversal y multicéntrico, en el que se seleccionaron 1.982 pacientes con EsA dentro del registro ASAS-COMOSPA, pertenecientes a dos grupos de países: Norte de Europa (Reino Unido, Alemania, Bélgica y Países Bajos) y de la Cuenca Mediterránea (España, Francia, Italia, Marruecos, Turquía y Egipto). Se realizaron varios análisis univariantes, estratificados por sexo y duración de la enfermedad (con un punto de corte de 10 años de evolución) que compararon los dos grupos de paí-

ses y los diferentes FRCV (tabaco, IMC, dislipemia, HTA, diabetes, Insuficiencia renal crónica, antecedentes familiares, cardiopatía isquémica y ACV). Para determinar la variabilidad del índice de Framingham atribuible a variables relacionadas con la enfermedad, su actividad y sociodemográficas, se realizó una regresión lineal multivariante.

Resultados: De los 1.982 pacientes, 1.336 (67,40%) pertenecían a países del Mediterráneo y 646 (32,60%) a países del Norte de Europa; 797 (40,21%) eran mujeres y 1.185 (59,78%) eran hombres. Tanto las mujeres como los hombres del Norte de Europa presentan mayor frecuencia de tabaquismo (OR 1,85 y OR 1,37 respectivamente). Sin embargo, para ambos sexos es menos frecuente la HTA (OR 0,48 y OR 0,45) y el IAM (OR 0,25 y OR 0,29) con respecto a los países del Sur. Los pacientes del Norte de Europa, tanto los que han sido diagnosticados hace < 10 años como los que lo han sido hace = 10 años, presentan una frecuencia menor de obesidad (OR 0,70 y OR 0,50), HTA (OR 0,49 y OR 0,59) e IAM (OR 0,21 y OR 0,47) con respecto a los mediterráneos. Aquellos pacientes con una duración de la enfermedad < 10 años tienen, además, menor prevalencia de dislipemia (OR 0,66) e IRC (OR 0,24). El 70,5% de la variabilidad del índice de Framingham en el total de la población (tabla) viene determinada por el sexo, la edad, la duración de la enfermedad, la pertenencia a países del Norte de Europa, tabaquismo en la actualidad, articulaciones dolorosas, VAS del médico y VSG (actuando esta última como variable de confusión).

Conclusiones: Los pacientes con EsA pertenecientes a países del Norte de Europa presentan menos RCV con respecto a países de la Cuenca Mediterránea, tanto en hombres como en mujeres. Sin embargo, estas diferencias no solo son achacables a las características sociodemográficas, ya que factores relacionados con la EsA y su actividad influyen en la variabilidad de dicho riesgo.

Tabla Comunicación 2

Variable	Coefficiente de regresión (IC95%)	Significación
Constante	-18,082 (-19,032 a -17,132)	< 0,001
Sexo	5,063 (4,604 a 5,522)	< 0,001
Norte Europa (ref. Mediterráneos)	0,958 (0,447 a 1,468)	< 0,001
Edad	0,457 (0,437 a 0,476)	< 0,001
Tabaco		
Actualmente (ref. nunca)	3,248 (2,719 a 3,777)	< 0,001
En el pasado (ref. nunca)	0,085 (-0,481 a 0,651)	0,768
Duración de la enfermedad	0,075 (0,050 a 0,100)	< 0,001
Articulaciones dolorosas	0,079 (0,036 a 0,122)	< 0,001
VSG	0,010 (-0,002 a 0,022)	0,091
VAS global del médico	0,172 (0,056 a 0,289)	0,004

Coefficiente de determinación ajustado (R²) = 70,5%. F = 476,374 (p < 0,001).

June 2016 Volume 75 Supplement 2

Annals of the Rheumatic Diseases

The EULAR Journal



Annual European Congress of
RHEUMATOLOGY

EULAR 2016

London, UK, 8–11 June 2016

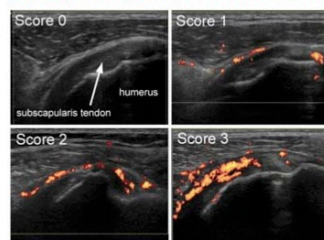
Abstracts

ard.bmj.com

eular **BMJ**

aspect of the subscapularis tendon (SubST) was analyzed in the horizontal long axis view. The severity of PD-signals on SubST was subjectively scored on a 4-point scale (0–3) as exemplified in the figure, and the score was defined as the extra-synovial hyperemia score (ESHS).

Results: The ESHS/SSS ratio was significantly higher in PMR shoulders than in polymyalgic-EORA shoulders (0.447 ± 0.251 vs 0.303 ± 0.277 , $p=0.0138$). The bilateral ESHS/bilateral SSS ratio was significantly higher in PMR patients than in polymyalgic-EORA patients (0.475 ± 0.269 vs 0.236 ± 0.182 , $p=0.00776$).



Conclusions: Semi-quantitative US scoring of the synovial and the extra-synovial components in the shoulder revealed the larger involvement of the extra-synovial soft tissue inflammation in PMR patients than in EORA patients with PMR-like onset.

References:

[1] Arthritis Rheumatol. 2015; 67 (suppl 10)

Disclosure of Interest: None declared

DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.2602

FRI0393 CUT-OFF VALUES FOR INTIMA-MEDIA THICKNESS OF TEMPORAL, FACIAL AND AXILLARY ARTERIES IN GIANT CELL ARTERITIS

V.S. Schäfer¹, A. Juche¹, S. Ramiro², A. Krause¹, W.A. Schmidt¹. ¹Medical Center for Rheumatology and Clinical Immunology Berlin-Buch, Immanuel Krankenhaus Berlin, Berlin, Germany; ²Department of Rheumatology, LUMC, Leiden, Netherlands

Background: Ultrasound (US) is increasingly used in the diagnosis of giant cell arteritis (GCA). US findings mainly rely on morphology ("halo-sign" and "compression sign"). Increasing resolution of modern US probes allows exact intima-media thickness (IMT) measurement of normal and vasculitic temporal arteries. No data have yet been published on IMT of temporal, facial and axillary arteries in GCA patients compared to healthy controls.

Objectives: To evaluate the mean IMT thickness of arteries commonly involved in GCA in GCA patients and controls, and to determine if cut-off values can define pathology.

Methods: Forty newly diagnosed GCA patients of a fast-track GCA clinic and 40 age- and sex-matched controls were included between October 2014 and December 2015. The diagnosis of GCA was established by two very experienced rheumatologists (WAS or AJ) on the basis of clinical presentation, laboratory tests and US results. The diagnosis was confirmed after 6 months in patients who were included until July 2015. IMT measurement was performed at or within 24 hours after the first visit. The common superficial temporal arteries with their frontal and parietal branches and the facial arteries were bilaterally examined with a 10–22 MHz probe (Esaote MyLab Twice). A 6–18 MHz probe was used for both axillary arteries. In total, IMT measurement was performed at 800 sites. The mean IMT values of the different arteries were compared between controls and patients with active vasculitis of the corresponding artery by means of a Mann-Whitney test. ROC analysis was performed to determine the best cut-off value, balancing sensitivity and specificity, to discriminate between a normal and a vasculitic artery.

Results: Both groups of 40 participants, each, included 27 females. The mean age was 72 years (SD 9).

Of the 40 GCA patients, 22 (55%) had indurated temporal arteries on clinical examination, 16 (40%) had symptoms of polymyalgia rheumatica. The mean duration of symptoms was 15 weeks (SD 19). Five patients (13%) had visual impairment (anterior ischaemic optic neuropathy, 3; amaurosis fugax, 1; diplopia, 1). Twenty-eight patients (70%) described headache; and 17 (43%) had jaw claudication. The mean ESR was 82 mm/h (SD ± 28); and the mean CRP was 107 mg/dL (SD 79). In 26 patients (65%) the axillary arteries were involved of whom 9 had no involvement of temporal arteries.

Table 1 shows IMT of affected arteries in GCA patients compared to controls and cut-off values for distinguishing normal from inflamed arteries.

Maximum IMT of controls and minimum IMT of vasculitic segments in GCA was 0.34 mm/0.42 mm for the common superficial temporal arteries, 0.32 mm/0.34 mm for the frontal branch, 0.31 mm/0.24 mm for the parietal branch, 0.42 mm/0.31 mm for the facial artery and 0.86 mm/1.0 mm in the axillary arteries, i.e. no overlap occurred in the common superficial temporal arteries, the frontal branch and the facial arteries.

Table 1: Measurements and cut-off values for each artery

Artery	N	IMT in mm	Cut-off in mm	Sensitivity	Specificity	Correctly classified
Common superficial temporal artery	40	C: r. 0.23 (SD 0.03) I. 0.23 (SD 0.04)	r. 0.42 I. 0.45	100 % 100 %	100 % 100 %	100 % 100 %
	28	P: r. 0.66 (SD 0.18) I. 0.65 (SD 0.19)				
Frontal branch	40	C: r. 0.19 (SD 0.03) I. 0.19 (SD 0.04)	r. 0.35 I. 0.34	100 % 100 %	100 % 100 %	100 % 100 %
	26	P: r. 0.53 (SD 0.19) I. 0.55 (SD 0.18)				
Parietal branch	40	C: r. 0.19 (SD 0.03) I. 0.20 (SD 0.03)	r. 0.32 I. 0.29	100 % 94.4 %	100 % 100 %	100 % 98.3 %
	23	P: r. 0.51 (SD 0.18) I. 0.48 (SD 0.16)				
Facial artery	40	C: r. 0.24 (SD 0.05) I. 0.23 (SD 0.05)	r. 0.37 I. 0.40	92.3 % 81.8 %	100 % 97.5 %	98.1 % 94.1 %
	15	P: r. 0.55 (SD 0.19) I. 0.51 (SD 0.19)				
Axillary artery	40	C: r. 0.59 (SD 0.10) I. 0.59 (SD 0.10)	r. 1.1 I. 1.0	100 % 100 %	100 % 100 %	100 % 100 %
	26	P: r. 1.80 (SD 0.41) I. 1.62 (SD 0.39)				

IMT, intima-media thickness; C, controls; P, GCA patients; r, right side; l, left sides

Conclusions: IMT measurement of temporal, facial and axillary arteries can correctly distinguish vasculitis from normal arteries in suspected GCA in addition to morphological parameters. Data for wall diameters are needed for future longitudinal trials to monitor GCA treatment.

Disclosure of Interest: None declared

DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.2760

Spondyloarthritis - clinical aspects (other than treatment)

FRI0394 ASSESSMENT OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN PATIENTS WITH SPONDYLOARTHRITIS AND THEIR ASSOCIATION WITH DISEASE FEATURES AND ITS ACTIVITY. A COMPARISON BETWEEN TWO POPULATION GROUPS FROM ASAS-COMOSPA

C. López-Medina, P. Font-Ugalde, J. Calvo-Gutiérrez, M.C. Castro-Villegas, R. Ortega-Castro, A. Escudero-Contreras, E. Collantes-Estévez. *Rheumatología, Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba/ Imibic/ Universidad de Córdoba, Córdoba, Spain*

Background: Data from epidemiologic studies suggest that patients with Spondyloarthritis (SpA) have an increased risk of developing cardiovascular disease¹ (CVD). In healthy people this risk is different depending on the country, ambient factors and lifestyle. However, in SpA patients these differences have not been studied yet, so it is unknown whether they are attributable to the socio-demographic factors or to the disease itself and its activity.

Objectives: To assess the prevalence of cardiovascular risk factors in SpA patients by making a comparison between two population groups which have socio-demographic differences, and to recognize the items which define the variability of the Framingham risk score.

Methods: An observational, cross-sectional and multicenter study which included 1982 patients with SpA selected from the ASAS-COMOSPA register and belonging to two groups of countries: Northern Europe (UK, Germany, Belgium and Netherlands) and Mediterranean Basin countries (Spain, France, Italy, Morocco, Turkey and Egypt).

Univariate logistic regressions, stratified by sex and disease duration (with a cut-off of 10 years) were performed to contrast the two groups of countries and the cardiovascular risk factors (smoking, BMI, dyslipidemia, diabetes, renal deficiency, family history, ischemic heart disease and stroke).

A multiple linear regression was performed in order to determine the variability in Framingham risk score attributable to different items (socio-demographics, disease related factors and disease activity).

Results: There were 1336 (67.40%) patients from Mediterranean basin countries and 646 (32.60%) from Northern Europe; 797 (40.21%) were women and 1185 (59.78%) were men.

Men and women from Northern Europe have a higher frequency in smoking (OR 1.85 and OR 1.37 respectively). However, for both sex, HTA (OR 0.48 and OR 0.45) and ischemic heart disease (OR 0.25 and OR 0.29) is less frequent than in those from Mediterranean countries.

It is less frequent obesity (OR 0.70 and OR 0.50), HTA (OR 0.49 and OR 0.59) and ischemic heart disease (OR 0.21 and OR 0.47) in patients from Northern Europe countries, both in a disease duration of <10 and ≥ 10 years respectively.

than in patients from Southern countries. In patients with a disease duration of <10 years, it is also less usual dyslipidemia (OR 0.66) and renal deficiency (OR 0.24).

In the overall population, 70.5% of Framingham risk score was explained by sex, age, disease duration, belonging to Northern countries, current smoking, number of tender joints, physician's global assessment (all of them $p < 0.001$) and erythrocyte sedimentation rate (being the latter one a confounding factor, $p = 0.091$).

Conclusions: Northern Europe patients with SpA have a lower cardiovascular risk than those from Mediterranean basin countries, both women and men. However these differences can't be only attributable to socio-demographic characteristics, because disease related factors and disease activity are contributory causes in the appearance of cardiovascular risk.

References:

- [1] Bremander A, et al. Population-based estimates of common comorbidities and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:550–6.

Disclosure of Interest: None declared

DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.3292

FRI0395 LOW-DOSE SEMI-CORONAL CT OF THE SACROILIAC JOINTS IN THE EARLY DIAGNOSIS OF ANKYLOSING SPONDYLITIS

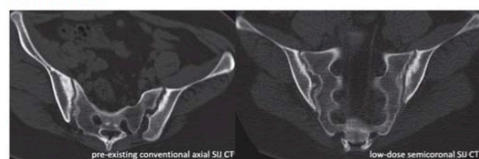
D. Gao, K. Li, Y. Wang, Q. Wen, J. Zhu, J. Zhang, F. Huang, *Department of Rheumatology, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing, China*

Background: Imaging modalities are essential for the diagnosis of ankylosing spondylitis (AS). Radiographic sacroiliitis is the requirement of 1984 modified New York (mNY) criteria for AS but with the disadvantage of low sensitivity. MRI has the advantage of detecting active inflammatory lesions but was criticized for low specificity. Computerized tomography (CT) has higher diagnostic accuracy than radiography in detecting structural changes, but its application has been limited for high radiation dose. The reduction of radiation dose can be achieved by decreasing the tube current^[1] and previous study has demonstrated that effective dose (ED) of semi-coronal sacroiliac joint (SIJ) CT is at least six times lower in female or nearly four times lower in male than that of axial SIJ CT^[2].

Objectives: To evaluate the value of low-dose semi-coronal SIJ CT in the early diagnosis of AS.

Methods: Thirty-three patients diagnosed by mNY criteria who had pre-existing axial SIJ CT in past two years with visible structural damage were enrolled. These patients underwent low-dose semi-coronal SIJ CT examination which was obtained at 3-mm slices, 140 kV and 120 mAs, with the gantry tilted 20–25° cranially. The ED of the low-dose semi-coronal CT and the pre-existing conventional axial CT were compared. Image qualities of the low-dose semi-coronal CT were blind-graded separately by 2 rheumatologists into poor, fair, good or excellent. And the correlation between image quality and body mass index (BMI) was analyzed. The CT scans were read in a blinded manner by 2 rheumatologists who had been trained by radiologists. CT scans of the two groups were graded respectively by mNY criteria, the criteria established by Lee^[3] and the Innsbruck criteria^[4]. The kappa coefficient was used to assess the consistency of grading between the two groups.

Results: Thirty-three patients received low-dose semi-coronal CT examination with an average ED of 3.37 mSv, which meant a 49% reduction in radiation compared to the pre-existing CT. The quality of images of male patients with BMI < 25 kg/m² and all female patients were good or excellent. Image qualities were assessed as poor or fair in 58% (7/12) male patients whose BMI > 25 kg/m². There was a significant negative correlation between image quality and BMI ($r = -0.784, P = 0.000$). The grading of low-dose semi-coronal CT showed no differences as compared with the pre-existing CT by mNY criteria (see below). For the other two classification criteria, the consistency of grading between the two groups were satisfactory (kappa=0.897 by Lee criteria; kappa=0.814 by Innsbruck criteria; $P > 0.05$).



Conclusions: The radiation dose of low-dose semi-coronal SIJ CT was reduced significantly compared with the conventional axial SIJ CT with acceptable diagnostic efficacy.

References:

- [1] Gurung J, et al. Multislice CT of the pelvis: dose reduction with regard to image quality using 16-row CT. *Eur Radiol.* 2005;15:1898–905.
[2] Jurik AG, et al. Effective radiation dose from semicoronal CT of the sacroiliac joints in comparison with axial CT and conventional radiography. *Eur Radiol.* 2002;12:2820–5.

- [3] Lee YH, et al. Value of multidetector computed tomography for the radiologic grading of sacroiliitis in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2013;33:1005–11.

- [4] Klausner A, et al. Workshop report: clinical diagnosis and imaging of sacroiliitis, Innsbruck, Austria, October 9, 2003. *J Rheumatol.* 2004;31:2041–7.

Disclosure of Interest: None declared

DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.4683

FRI0396 WHICH IS THE MOST RELIABLE IMAGING METHOD FOR DETECTION OF STRUCTURAL CHANGES IN THE SACROILIAC JOINTS OF PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS? A CROSS-SECTIONAL STUDY COMPARING MRI, CT AND CONVENTIONAL RADIOGRAPHS

X. Baraliakos¹, F. Hoffmann¹, X. Deng², Y. Wang², F. Huang², J. Braun¹.

¹Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Germany; ²Department of Rheumatology, Chinese PLA General Hospital, Beijing, China

Background: Magnetic resonance imaging (MRI) is the gold standard for detection of inflammation and fat metaplasia in the sacroiliac joints (SIJ) and the spine of patients with axial spondyloarthritis (axSpA). Structural changes (erosions, sclerosis and ankylosis) assessed by conventional radiographs (CR) or computed tomography (CT) are characteristic for ankylosing spondylitis (AS). Direct comparisons of these imaging techniques have not been performed to date.

Objectives: Compare the reliability of CR and MRI as compared to CT for detection of structural changes in SIJs of AS patients.

Methods: Complete sets of MRI, CT and CR of SIJs of 69 AS patients and 49 age- and gender-matched controls in whom CTs had been performed for other reasons than back pain were analyzed. Two readers evaluated the images independently and blinded to diagnosis and clinical characteristics in random order. Assessment of lesions was performed based on SIJ-quadrants (SQ). Only definite erosions, sclerosis and ankylosis were recorded, and only SQ changes for which readers agreed on were used for analysis.

Results: The mean age of AS patients was 44.6 years, 72.5% were male, 85.5% were HLA-B27 positive, the mean time since diagnosis was 4.8±5.8 years (range 1–14 years), the mean BASDAI was 4.9±1.8 and the mean CRP was 1.9±2.3 mg/dl. In total, 552 SQ (276 pairs) were analyzed. Erosions were found in 131 (23.7%) SQ by CR, 141 (25.5%) by CT and in 167 (30.3%) SQ on T1-MRI. Agreement for erosions was seen for 64 SQ assessed by CR/CT, 100 SQ by CT/MRI and 70 SQ by CR/MRI, with 48.9% of SQ detected by CR also seen on CT and 45.4% detected on CT also seen by CR. The corresponding numbers for CT/MRI were 70.9% and 59.9% and for CR/MRI 53.5% and 41.9%, respectively. Disagreement for erosions was found in 144 (26.1%), 108 (19.6%) and 158 (28.6%) SQ, respectively. Sclerosis was seen in 86 SQ on CR (15.6%), 91 SQ on CT (16.5%) and 63 on T1-MRI (11.4%). Agreement was found in 31 SQ on CR/CT, 22 SQ on CT/MRI and 45 SQ on CR/MRI, with 36.0% SQ detected on CR also seen on CT and 34.1% detected on CT also seen by CR. The corresponding numbers for CT/MRI were 24.2% and 34.9% and for CR/MRI 52.3% and 71.4%. Disagreement for sclerosis was found in 95 (17.2%), 72 (13.0%) and 66 (12.0%) SQ, respectively. Ankylosis was seen in 91 SQ pairs on CR (33.3%), 130 SQ pairs on CT (47.1%) and 106 SQ pairs on MRI (38.4%). Agreement was found in 87 SQ pairs on CR/CT, 94 SQ pairs on CR/MRI and 72 SQ pairs on CT/MRI, with 95.6% SQ detected on CR also seen on CT and 66.9% detected on CT also seen by CR. The corresponding numbers for CT/MRI were 72.3% and 88.7% and for CR/MRI 79.1% and 67.9%. Disagreement for ankylosis was seen in 47 (17.0%), 48 (17.4%) and 53 (19.2%) SQ pairs, respectively. In controls, 392 SQ were analyzed. Erosions were found in only 19 (4.8%) SQ and sclerosis in 23 (5.9%) SQ, while no patient showed ankylosis.

Conclusions: Erosions and ankylosis are more common than sclerosis in SIJs of AS patients and rarely seen in controls. The agreement between methods was rather limited. Compared to CT, less erosions were detected by MRI and CR when only erosions agreed on were counted. CT and MRI were more reliable than CR for the detection of ankylosis.

Disclosure of Interest: None declared

DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.5954

FRI0397 THE DIAGNOSTIC VALUE OF THE SYMPTOM OF INFLAMMATORY BACK PAIN IN AXIAL SPONDYLOARTHRITIS IN THE RHEUMATOLOGY SETTING

D. Poddubnyy¹, I. Spiller¹, J. Listing², J. Braun³, J. Sieper¹, M. Rudwaleit⁴.

¹Charité Universitätsmedizin Berlin; ²German Rheumatism Research Centre, Berlin; ³Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne; ⁴Klinikum Bielefeld Rosenhöhe, Bielefeld, Germany

Background: Inflammatory back pain (IBP) as a symptom has been shown to perform effectively for selecting patients in primary care/orthopaedic settings for referral of chronic back pain patients to the rheumatologist for further diagnostic work-up. IBP is also being used as a diagnostic test of axial spondyloarthritis (axSpA) by rheumatologists, but no validation studies have been performed so far with IBP as a diagnostic tool.

Objectives: The aim of the DIVERS study was to evaluate the diagnostic value of the IBP symptom in axSpA in the rheumatology setting.

